

RICARDO GUILHERME D'OTAVIANO DE CASTRO VILANI

# **UTILIZAÇÃO DO PROPOFOL EM COELHOS COM INSUFICIÊNCIAS HEPÁTICA, PULMONAR E RENAL AGUDAS**

Dissertação apresentada como requisito parcial  
à obtenção do grau de Mestre. Curso de Pós-  
Graduação em Ciências Veterinárias, Área de  
Concentração: Patologia Veterinária. Setor de  
Ciências Agrárias, Universidade Federal do  
Paraná.

Orientadora: Prof.<sup>ª</sup> Dr.<sup>ª</sup> Itáira Susko

CURITIBA

2001



## PARECER

A Comissão Examinadora da Defesa de Tese do Candidato ao Título de Mestre em Ciências Veterinárias, Área Patologia Veterinária **RICARDO GUILHERME D'OTAVIANO DE CASTRO VILANI** após a realização desse evento, exarou o seguinte Parecer:

- 1) A Tese, intitulada “Utilização do PROPOFOL em coelhos com insuficiências hepática, pulmonar e renal agudas” foi considerada, por todos os Examinadores, como um louvável trabalho, encerrando resultados que representam importante progresso na área de sua pertinência.
- 2) O Candidato se houve muito bem durante a Defesa de Tese, respondendo a todas as questões que foram colocadas.

Assim, a Comissão Examinadora, ante os méritos demonstrados pelo Candidato, atribuiu o conceito “A” concluindo que faz jus ao Título de Mestre em Ciências Veterinárias, Área de Patologia Veterinária.

Curitiba, 04 de julho de 2001.

Profa. Dra. ITAIRA SUSKO  
Presidente/Orientador

Profa. Dra. ELISABETH TÂMBARA

Membro

Prof. Dr. IVAN DECONTO

Membro

Meu Pai, que me deu a vida, que me ensinou a andar e falar, que me educou e me ensinou a sonhar. Papai, meu herói de criança, ídolo a ser copiado, homem sempre admirado, pai a ser imitado. Pai consciente, amigo incondicional, conselheiro presente e, para minha surpresa, orientador no final.

A você, dedico esse trabalho.

## AGRADECIMENTOS

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Itáira Susko, pela orientação neste trabalho e esforço na minha formação dentro da Anestesiologia Veterinária.

Ao Prof. Dr. Ivan Deconto, meu co-orientador, pelo apoio fundamental neste trabalho e pelos conselhos sempre providenciais.

Ao Prof. Dr. Felipe Wouk, pela ajuda na minha dissertação e por abrir um novo horizonte na minha carreira profissional.

Ao Prof. Dr. José Ricardo Pachaly, meu mestre, pelo incentivo à ciência, por me ensinar a qualidade da Medicina Veterinária, iniciar meus trabalhos com Anestesiologia e pela leitura crítica da tese.

Ao Dr. Aldir, do Hospital Infantil Pequeno Príncipe, pela realização dos exames de gasometria e bioquímicos e por sempre estar me fazendo grandes favores.

Ao aluno e amigo Rodrigo Antônio Martins de Souza, com apoio sempre incondicional, desde a revisão bibliográfica até as atividades práticas. Espero ter transmitido a você o mesmo amor à ciência que aprendi do meu mestre.

À Médica Veterinária Paula Beatriz Mangini e acadêmico George Ortmeier Velastin, pela ajuda no desenvolvimento prático do experimento.

Aos Médicos Veterinários do Vida Livre - Medicina de Animais Selagens, Paulo Rogério Mangini, Valéria Natascha Teixeira, Luciana Fernandes, Thais Helena Bergonso e Patrícia Serafini pela paciência e colaboração no meu trabalho.

À Médica Veterinária Taís Rocha, pela ajuda no abstract.

À Fernanda Garbaccio Vianna, minha eterna amiga, responsável pelo meu destino profissional, que sempre estará viva no coração dos seus amigos.

À minha mãe Verena e meus irmãos Rafael e Anna Cristina, pelo apoio e carinho nos momentos difíceis.

À minha esposa Viviane que me aturou durante todo esse stress e minha filhinha Júlia, pela ajuda na digitação.

A Deus.

## SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	vii
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE ABREVIATURAS	ix
RESUMO	x
ABSTRACT	xi
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	4
2.1. PROPOFOL	4
2.1.1. Mecanismos de ação	4
2.1.2. Dose do propofol para indução anestésica	5
2.1.3. Alterações nos sistemas circulatório e respiratório	6
2.1.4. Mecanismos de metabolização e depuração do propofol	8
2.2. INSUFICIÊNCIA PULMONAR AGUDA	15
2.2.1. Parênquima alveolar	15
2.2.2. Modelo de insuficiência pulmonar provocada pelo paraquat	16
2.2.3. Avaliação histopatológica do pulmão intoxicado por paraquat	17
2.2.4. Avaliação radiográfica do pulmão intoxicado por paraquat	18
2.2.5. Equilíbrio ácido-base	18
2.2.6. Avaliação da insuficiência renal aguda induzida pelo paraquat	20
2.3. INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA	24
2.3.1. Modelo de insuficiência hepática provocada pelo tetracloreto de carbono	24
2.3.2. Testes bioquímicos para avaliação da função hepática	25

2.3.3. Avaliação histopatológica hepática	27
<b>3. MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>29</b>
3.1. ANIMAIS	29
3.2. INTOXICAÇÃO DOS ANIMAIS	29
3.3. AVALIAÇÃO DAS LESÕES PROVOCADAS	30
3.3.1. Colheita de sangue	30
3.3.2. Bioquímica sérica	31
3.3.3. Hemogasometria	31
3.3.4. Avaliação radiográfica	31
3.3.5. Avaliação histopatológica	32
3.4. PROCEDIMENTO ANESTÉSICO	32
3.5. MONITORAÇÃO	33
3.5.1. Duração da anestesia	33
3.5.2. Frequências cardíaca, respiratória e temperatura	34
3.5.3. Oximetria de pulso	34
3.5.4. Pressão arterial	34
3.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA	35
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>36</b>
4.1. AVALIAÇÃO DOS ANIMAIS	36
4.1.1. Bioquímica sérica	36
4.1.2. Hemogasometria	36
4.1.3. Exame radiológico	37
4.1.4. Exame histopatológico	38

<b>4.2. MONITORAÇÃO ANESTÉSICA</b>	<b>39</b>
4.2.1. Tempo de recuperação anestésica	39
4.2.2. Frequências cardíaca, respiratória e temperatura	40
4.2.3. Pressão arterial média e SpO <sub>2</sub>	43
<b>5. DISCUSSÃO</b>	<b>46</b>
<b>6. CONCLUSÃO</b>	<b>55</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>56</b>

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Variação de pH, concentração de íon hidrogênio, concentração de bicarbonatos e  $\text{PCO}_2$  durante alterações no equilíbrio ácido-base ...20
- Tabela 2 - Valores médios de bioquímica sérica de coelhos sadios (grupo 1), após 24 horas de intoxicação por paraquat (grupo 2) e após 48 horas de intoxicação por tetracloreto de carbono (grupo 3).Curitiba, 2001.....36
- Tabela 3 - Valores médios de hemogasometria arterial, pH, pressão de oxigênio ( $\text{pO}_2$ ), pressão de dióxido de carbono ( $\text{pCO}_2$ ), saturação de oxigênio ( $\text{sO}_2$ ), concentração de bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) e excesso de bases (ABE), em coelhos sadios (grupo 1), após 24 horas de intoxicação por paraquat (grupo 2) e após 48 horas de intoxicação por tetracloreto de carbono (grupo 3). Curitiba, 2001.....37
- Tabela 4 - Valores médios de primeira reação espontânea (Z1), movimentação do corpo (Z2), decúbito esternal (Z3) e deambulação normal (Z4), indicativos da recuperação anestésica por propofol de coelhos sadios (grupo 1), após 24 horas de intoxicação por paraquat (grupo 2) e após 48 horas de intoxicação por tetracloreto de carbono (grupo 3).Curitiba, 2001.....39



## LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1 - Valores de frequência cardíaca durante anestesia com propofol em coelhos saudáveis (grupo 1) e intoxicados por paraquat (grupo 2) e tetracloreto de carbono (grupo 3). Curitiba, 2001.....41
- FIGURA 2 - Valores de frequência respiratória durante anestesia com propofol em coelhos saudáveis (grupo 1) e intoxicados por paraquat (grupo 2) e tetracloreto de carbono (grupo 3). Curitiba, 2001.....42
- FIGURA 3 - Valores de temperatura durante anestesia com propofol em coelhos saudáveis (grupo 1) e intoxicados por paraquat (grupo 2) e tetracloreto de carbono (grupo 3). Curitiba, 2001.....43
- FIGURA 4 - Valores de pressão arterial média durante anestesia com propofol em coelhos saudáveis (grupo 1) e intoxicados por paraquat (grupo 2) e tetracloreto de carbono (grupo 3). Curitiba, 2001.....44
- FIGURA 5 - Valores de SpO<sub>2</sub> durante anestesia com propofol em coelhos saudáveis (grupo 1) e intoxicados por paraquat (grupo 2). Curitiba, 2001.....45

## LISTA DE ABREVIATURAS

ABE	diferença de bases
ALT	alanina aminotransferase
AST	aspartato aminotransferase
$\text{CCl}_4$	Tetracloroeto de carbono
$\text{CO}_2$	Dióxido de carbono
GABA	Ácido gama-aminobutírico
$\text{HCO}_3^-$	íon bicarbonato
mg/dl	miligramas por decilitro
mg/kg	Miligramas por quilograma
mg/kg/min	Miligramas por quilograma por minuto
ml/kg	Mililitros por quilograma
ml/kg/min	Mililitros por quilograma por minuto
PA	Pureza analítica
pH	potencial hidrogeniônico
$\text{pCO}_2$	pressão arterial de dióxido de carbono
$\text{pO}_2$	pressão arterial de oxigênio
$\text{sO}_2$	saturação de oxigênio
U/l	Unidades por litro

## RESUMO

Propofol é um anestésico geral que possui imediato início de ação, curta duração e rápida recuperação devido ao grande potencial para distribuição corpórea e metabolização pelo fígado e por sítios extra-hepáticos. O objetivo deste trabalho é demonstrar o desempenho da anestesia com propofol em coelhos saudáveis e com grave comprometimento de fígado, rins e pulmão, destacando a duração e a profundidade anestésica, além de contribuir para o estabelecimento da real importância desses órgãos na depuração do propofol em coelhos. Foram utilizados 26 coelhos com idade entre 45 e 50 dias e peso entre 1,1 e 1,9 kg, divididos em três grupos: o grupo 1 constando de 10 animais saudáveis, o grupo 2 também composto por 10 animais com insuficiências pulmonar e renal provocadas através da administração de 15 mg/kg de paraquat por via intraperitoneal 24 h antes da anestesia e o grupo 3 com seis coelhos com insuficiência hepática aguda provocada por tetracloreto de carbono PA na dose de 1,5 ml/kg por via intragástrica 48 horas antes do ato anestésico. A anestesia foi induzida pela administração intravenosa de 10 mg/kg de propofol e imediata manutenção com a infusão de 1,5 mg/kg/min durante 10 minutos. Os animais do terceiro grupo apresentaram uma duração anestésica significativamente maior, com o final do plano cirúrgico de anestesia ocorrendo 21,5 minutos após a última administração do anestésico, contra 6,3 minutos do grupo controle e 7,8 minutos do grupo 2. Também foi observado em todos os grupos uma redução na frequência respiratória, temperatura e saturação de oxigênio, e uma redução na pressão arterial média apenas no grupo controle. A anestesia atingiu planos profundos, com intenso relaxamento muscular e inconsciência. O comprometimento renal e pulmonar não significou alterações na duração da anestesia com propofol em coelhos, mas proporcionou maior depressão respiratória e menor variação na pressão arterial. Coelhos com insuficiência hepática aguda apresentaram período de recuperação anestésica significativamente maior que os animais saudáveis, caracterizando o fígado como fundamental órgão para metabolização do propofol nesta espécie.

## ABSTRACT

Propofol is a general anesthetic that has immediate onset of action, short duration and fast recovery owing to the great potential for corporal distribution and hepatic and extra hepatic sites of metabolism. The objective of this research is to demonstrate the performance of the anesthesia with propofol in healthy rabbits and in case of severe involvement of the liver, kidney and lung, emphasizing the duration and the anesthetic depth, in addition to contribute for the establishment of the real importance of these organs on the purifying of propofol in rabbits. It was used twenty six rabbits aged between forty five and fifty days and weighting between 1,1 and 1,9 kilograms, separated in three groups: the group 1 with ten healthy animals; the group 2 also with ten animals but with lung and kidney failure caused by 15 mg/kg intraperitoneal administration of paraquat 24 hours before anesthesia; and the group 3 with six rabbits with an acute liver failure caused by 1,5 ml/kg intragastric infusion of carbon tetrachloride PA 48 hours before anesthetic act. The anesthesia was induced by 10 mg/kg intravenous administration of propofol and immediate maintenance with 1,5 mg/kg/min infusion during ten minutes. The third group animals presented the greatest anesthetic duration, with the end of anesthesia surgery level at 21,5 minutes after the last administration of the anesthetic, against 6,3 minutes of the controled group and 7,8 minutes of the group 2. It was also observed in all groups a reduction of the respiratory frequency, temperature and oxygen saturation, and a reduction on medium arterial pressure only in the controled group. The anesthesia reached deep planes, with an intense muscular relaxation and unconsciousness. The kidney and lung involvement didn't change significantment in the duration of anesthesia with propofol in rabbits, but proportionated greater respiratory depression and less variation on arterial pressure. Rabbits with an acute liver failure presented greater period of recovery anesthesia than in healthy animals characterizing liver the basic organ for the metabolization of the propofol in this species.

## 1. INTRODUÇÃO

Propofol é um agente anestésico quimicamente não relacionado com outros anestésicos. É um fenol, 2,6-diisopropilfenol, comercialmente formulado a 1% em uma solução de 10% de óleo de soja, 2,25% de glicerol e 1,2% de lecitina de ovo.

Suas ações de imediata inconsciência e rápida recuperação, além de seus pequenos efeitos deletérios a importantes sistemas como cardíaco e respiratório colocam o propofol como um dos principais anestésicos tanto na medicina humana quanto na medicina veterinária. Seu emprego é indicado em cirurgias de alto risco e na sedação de pacientes em unidades de tratamento intensivo.

Devido ao curto tempo de equilíbrio entre as concentrações sanguíneas e cerebrais, característico de sua natureza lipofílica, o propofol possui um rápido pico de ação após sua administração intravenosa. A curta duração de ação e a rápida recuperação são atribuídas à redistribuição do propofol à musculatura e gordura e pela biotransformação pelo fígado (ZORAN *et al.*, 1993). O propofol é rapidamente metabolizado, principalmente por glicuronidação hepática, porém sua depuração excede a capacidade da circulação sanguínea do fígado, sugerindo mecanismos extra-hepáticos para metabolização do propofol (SEBEL e LOWDON, 1989).

SIMONS *et al.* (1991) encontraram uma grande variação entre espécies animais na metabolização e depuração da droga trabalhando *in vivo*. Existem diferenças interespecíficas na capacidade e importância de certos órgãos em

metabolizar o propofol, o que dificulta estabelecer um modelo experimental para o estudo da anestesia com esse fármaco entre as espécies animais e o homem.

Não estão completamente elucidadas ainda as vias metabólicas do propofol em coelhos. LE GUELLEC *et al.* (1995) trabalhando *in vitro* observaram glicuronidação microssomal em fragmentos de fígado e rim de coelhos, porém não em tecido pulmonar, órgão suspeito de ter grande importância na depuração do propofol em outras espécies.

O coelho é um animal de laboratório pelo qual existe grande interesse no estudo da anestesia com o propofol, pelas semelhanças com a espécie humana nas vias metabólicas e pela facilidade na canulação venosa, principal via de administração do medicamento. A elucidação dos sítios de metabolização do propofol é fundamental para possibilitar a utilização de coelhos como espécie de importância na experimentação anestésica.

Pouco se conhece também da anestesia clínica com propofol para essa espécie, visto que na grande maioria das vezes, fármacos anestésicos são simplesmente utilizadas em coelhos como modelo experimental, sem a preocupação com o padrão de anestesia estabelecido. Como o coelho está extremamente difundido no Brasil como animal de estimação e sua presença em clínicas veterinárias apresenta-se num processo crescente, mais dados sobre duração anestésica, efeitos sobre diferentes órgãos e planos anestésicos encontrados com determinadas doses auxiliarão na rotina clínica.

A resposta clínica das anestésias em pacientes com limitadas vias de metabolização auxiliará no estabelecimento da real importância desses órgãos na depuração do propofol em coelhos. O objetivo deste trabalho é demonstrar *in vivo* o desempenho da anestesia com propofol em coelhos saudáveis e com grave comprometimento de fígado, rim e pulmão, destacando a duração e a profundidade anestésica.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. PROPOFOL

#### 2.1.1. Mecanismo de ação do propofol

O propofol, assim como muitos outros anestésicos gerais, potencializa as transmissões inibitórias mediadas pelo ácido gama-aminobutírico (GABA), o maior neurotransmissor inibitório nos mamíferos.

A ativação dos canais de cloro pelos receptores pós-sinápticos GABA<sub>A</sub> parece ser a principal responsável dessa inibição das transmissões nervosas, porém um envolvimento de receptores pré-sinápticos do GABA também parece facilitar essa transmissão inibitória gabaérgica, uma vez que os receptores GABA<sub>A</sub> são facilmente saturáveis (TANELIAN *et al.*, 1993; MURUGAIAH e HEMMINGS, 1998).

Está claro, porém, que o propofol tem mais que um simples sítio de ação. Em concentrações clinicamente relevantes este anestésico pode inibir receptores de mediadores lipofílicos, como lisofosfatídeos e prostaglandinas, que provavelmente têm grande influência na sua propriedade de vasodilatação (ROSSI *et al.*, 1996). Uma diminuição na taxa metabólica cerebral e conseqüentemente uma diminuição na circulação sanguínea cerebral também são observadas durante a anestesia geral com o propofol (UPTON e LUDBROOK, 1997).



### 2.1.2. Dose do propofol para indução anestésica

A dose necessária do propofol para atingir uma determinada profundidade anestésica é significativamente maior em indivíduos jovens quando comparados a adultos e idosos, principalmente devido às diferenças farmacocinéticas. Independente da espécie, jovens possuem uma maior depuração metabólica do propofol. Uma menor percentagem de tecido gorduroso nestes indivíduos promove um maior volume de distribuição do anestésico para o compartimento central (SAINT-MAURICE *et al.*, 1989; LARSSON e WAHLSTRÖM, 1998).

Apesar de que no momento final da anestesia clínica indivíduos jovens mostram maiores concentrações sangüíneas do propofol que adultos, a concentração e sensibilidade cerebral não diferem de maneira importante nas diferentes idades (LARSSON e WAHLSTRÖM, 1998).

Em ratos, a duração dos efeitos anestésicos do propofol é 50% maior nas fêmeas quando comparadas aos machos, porém a concentração de propofol no sangue e cérebro no final da anestesia é a mesma nos dois grupos. As fêmeas apresentam um retorno do fármaco dos tecidos para o sangue e uma depuração sangüínea mais lenta (LIU *et al.*, 1995).

A velocidade de administração também pode influenciar a dose necessária do propofol para a indução da anestesia. Uma redução na diferença da concentração sangüínea e cerebral durante uma indução na velocidade de 10 mg/kg/min provou que existe uma relação entre a velocidade de indução e concentração no sistema nervoso central. Esta velocidade parece ser a que

promove uma menor dose necessária do anestésico (LARSSON e WAHLSTRÖM, 1998). Injeções muito rápidas produzem um pico antecipado de concentração arterial, porém não aumentam a velocidade de indução, mas elevam o risco de hipotensão. Injeções muito lentas atenuam o limite de concentração pela metabolização e redistribuição antes de atingir o nível máximo. O tempo de administração ideal parece girar em torno de dois minutos (LUDBROOK e UPTON, 1997).

Aumento na meia-vida de eliminação pode ocorrer em seguida a cirurgias prolongadas ou longo tempo de infusão. Estes pacientes podem exibir uma depuração reduzida, levando a diminuição do requerimento anestésico para manutenção e recuperação prolongada (SHAFER *et al.*, 1988).

Coelhos necessitam de maiores doses anestésicas quando comparados a humanos e cães e dose de 6,44 mg/kg de propofol mostrou-se efetiva para anestésiar 50% dos animais testados (AESCHBACHER e WEBB, 1993a). LATTE *et al.* (1995) observaram excelente nível anestésico com a dose de 12,5 mg/kg. Apenas planos leves anestésicos puderam ser observados com a infusão contínua por 8 horas de 0,876 mg/kg/min de propofol (AESCHBACHER e WEBB, 1993b).

### 2.1.3. Alterações nos sistemas circulatório e respiratório

A habilidade do propofol para a manutenção da anestesia em pacientes com doença cardíaca é controversa. Ele causa hipotensão devido a uma grande redução na resistência vascular sistêmica (CLAEYS *et al.*, 1988), porém a redução

da pós-carga pode ser benéfica para pacientes com falência cardíaca crônica (PATRICK *et al.*, 1985).

O propofol diminui a pressão arterial, débito cardíaco, resistência vascular sistêmica e frequência cardíaca. KAMIJO *et al.* (1992), trabalhando com coelhos observou que a pressão arterial média foi reduzida de 80,8 mmHg para 64,2 mmHg depois de uma dose de 5 mg/kg de propofol e manutenção durante 15 minutos com 0,5 mg/kg/min em infusão contínua e para 77 mmHg depois de uma dose de 2 mg/kg e manutenção com 0,2 mg/kg/min, porém a frequência cardíaca não foi alterada significativamente pelo propofol.

A infusão contínua com propofol na dose de 1,2 mg/kg/min reduziu a pressão arterial média de coelhos em 33%, débito cardíaco em 24% e a circulação sangüínea nos membros posteriores em 10% (BLAKE *et al.*, 1994).

Concomitante com a vasodilatação, barorreflexos arteriais podem ser atenuados durante a anestesia com propofol e o retorno da consciência não obrigatoriamente significa recuperação desses reflexos e profunda hipotensão pode ocorrer com hemorragia aguda ou outro agente hipotensor (KAMIJO *et al.*, 1992).

MOUREN *et al.* (1994), não observou indução de efeitos depressores cardíacos com o uso do propofol trabalhando com coração de coelho isolado perfundido em sangue, apesar de que não se descartam efeitos inotrópicos negativos indiretos do propofol através de alterações no sistema nervoso autonômico ou liberação hormonal.

O propofol tem um efeito direto idade-dependente na condução cardíaca. A condução átrio-ventricular pode ser retardada de uma maneira frequência-dependente no coração de adultos, porém as propriedades eletrofisiológicas cardíacas de coelhos neonatos não são diretamente afetadas significativamente pelo propofol (WU *et al.* 1997).

Não são observadas alterações nos efeitos hemodinâmicos quando se utiliza propofol em pacientes com insuficiência renal crônica terminal, quando comparados a indivíduos sadios (NATHAN, 1994).

O propofol é um depressor da frequência e profundidade da respiração, ocorrendo comumente períodos de apnéia após doses de indução. O propofol promove uma vasodilatação em pulmão isolado de coelho com resistência vascular aumentada, porém não apresenta qualquer efeito na resistência vascular pulmonar de indivíduos sadios (UEZONO e CLARKE, 1995).

#### 2.1.4. Mecanismos de metabolização e depuração do propofol

Desde sua introdução como medicamento anestésico de rotina em hospitais de humanos, o propofol vem ganhando popularidade como agente de indução e manutenção anestésica. Esta popularidade deve-se tanto às propriedades farmacodinâmicas como as farmacocinéticas do propofol. A farmacocinética dessa droga é caracterizada por uma rápida depuração e distribuição para tecidos periféricos, resultando em uma também rápida diminuição na concentração após o término da infusão. A farmacodinâmica

caracteriza-se por uma recuperação tranqüila e rápido retorno da orientação, além de não provocar náuseas e vômitos (KATARIA *et al.*, 1994).

No cão, no rato e no homem os valores das análises da concentração sangüínea do propofol indicam que a farmacocinética é melhor descrita por um modelo em três compartimentos (COCKSHOTT *et al.*, 1992; KATARIA *et al.*, 1994). Pacientes que sofrem cirurgias prolongadas apresentam um tempo maior para recuperação anestésica quando comparados a pacientes submetidos a cirurgias curtas, indicando um potencial para acumulação da droga em tecidos menos perfundidos, como gordura (SHAFER *et al.*, 1988). Porém, em coelhos foi descrito apenas um modelo em dois compartimentos. O propofol é inicialmente distribuído para um grande compartimento central logo após a injeção e depois é rapidamente e extensivamente redistribuído. A depuração corpórea total é muito mais rápida em coelhos (340 ml/kg/min) comparada a cães (76 ml/kg/min) e ratos (72 ml/kg/min) após um simples *bolus* inicial (COCKSHOTT *et al.*, 1992).

Existem diferenças interespecíficas na biotransformação do propofol. Nos humanos, mais de 50% da dose administrada é metabolizada por glicuronidação ou sulfatação. Cães parecem ser inábeis para a glicuronidação deste fármaco e os principais metabólitos são conjugados a partir do 4-hidroxipropofol. Esta reação de hidroxilação do propofol parece ser o primeiro passo para a sua eliminação em cães e é mediada pela citocromo P-450 (COURT *et al.*, 1999). Nos coelhos não ocorre a sulfatação, mas pode ocorrer hidroxilação de um grupo isopropil. A glicuronidação é a principal via metabólica nesta espécie (SIMONS *et al.*, 1991).

O propofol é altamente ligado a proteínas séricas e apenas 0,48 a 1,89% pode ser encontrado livre no sangue, o que sugere que qualquer alteração que possa interferir na ligação protéica desse anestésico implica em grande diferença farmacocinética. Não foi observado, porém, diferença na ligação protéica do propofol em pacientes com cirrose hepática ou falência renal (COSTELA *et al.*, 1996).

UPTON e LUDBROOK (1997) provaram um modelo farmacocinético composto por seis compartimentos em ovinos. Após a administração do propofol ele aparece em um compartimento sangüíneo venoso e é extraído por um compartimento pulmonar, onde pode ser metabolizado. A partir do pulmão o anestésico é então distribuído para os outros compartimentos que são o cérebro, subdividido em dois compartimentos, parênquima e capilares, e então para tecidos pobremente perfundidos (25%) e tecidos bem perfundidos (75%), onde ocorrerá a depuração hepática.

Apesar do fígado ser efetivamente o principal órgão responsável pela metabolização do propofol, a depuração corpórea total parece ser maior que a taxa de circulação sangüínea hepática, o que sugere sítios extra-hepáticos de metabolização deste anestésico.

A depuração média do propofol em humanos é de 2,4 l/min, maior que a taxa de circulação sangüínea ou plasmática hepática total, o que sugere uma depuração extra-hepática de cerca de 1,3 l/min. Essa "metabolização" extra-hepática, porém, pode não acontecer e sim ser fruto de uma distribuição para compartimentos profundos (LANGE *et al.*, 1990).

Muitos autores acreditam na metabolização extra-hepática do propofol. Além do fígado, parede intestinal, rim e pulmão têm sido apontados como importantes locais de depuração do propofol (COCKSHOTT, 1985; NOLAN *et al.*, 1991; COCKSHOTT *et al.*, 1992; VEROLI *et al.*, 1992; GRAY *et al.*, 1992; RAOOF *et al.*, 1995; LE GUELLEC *et al.*, 1995; RAOOF *et al.*, 1996; LUDBROOK e UPTON, 1997; UPTON e LUDBROOK, 1997; FERREIRA *et al.*, 1997). Altos valores de depuração total em caprinos, 256 ml/kg/min, comparado com uma média de 31 ml/kg/min em humanos, claramente evidenciam isto (NOLAN *et al.*, 1991).

VEROLI *et al.* (1992) administraram propofol durante a fase anahepática em transplante de fígado em humanos e puderam observar metabólitos de glicuronidação e sulfatação do propofol na urina. Também foi observado um rápido declínio da concentração sanguínea do propofol durante os primeiros 60 minutos. Apesar desse último achado provavelmente acontecer devido à rápida distribuição tecidual do propofol conseqüente a sua natureza altamente lipofílica, a evidência de metabólitos na urina durante essa fase comprova a existência de sítios extra-hepáticos de depuração do propofol. Os mesmos achados foram documentados por GRAY *et al.* (1992). A depuração do propofol em suínos durante transplante experimental de fígado foi 20% menor que nos animais controles, porém sem significância estatística (BENASSAI *et al.*, 1990).

A farmacocinética e a ligação protéica do propofol não foram alteradas depois de uma simples dose em pacientes com cirrose hepática (SERVIN *et al.*, 1988) ou atresia biliar (RAOOF *et al.*, 1995) e depois de infusão contínua em pacientes com cirrose hepática (SERVIN *et al.*, 1990).

A depuração corpórea total do propofol depois de infusão contínua ou *bolus* simples não tem significativa diferença em pacientes humanos saudáveis ou com cirrose hepática, porém, o tempo de recuperação anestésica após infusão contínua é significativamente maior no grupo cirrótico (SERVIN *et al.*, 1990). O mesmo resultado não foi observado por FERREIRA *et al.* (1997) depois de *bolus* simples de propofol em cães com insuficiência hepática aguda, onde pode ser observado o mesmo tempo de anestesia nos animais saudáveis e hepatopatas.

Não existem alterações farmacocinéticas e hemodinâmicas quando se utiliza o propofol em pacientes urêmicos comparados a pacientes saudáveis (KIRVELÄ *et al.*, 1992). ICKX *et al.* (1998) corroboraram esses dados em pacientes humanos em estágio final de doença renal, porém observaram que o volume de redistribuição foi maior nestes indivíduos e o tempo de recuperação anestésica foi significativamente mais curto.

Em pacientes urêmicos e hipoprotéicos existe uma maior diferença farmacocinética, provavelmente devido à maior fração de propofol não ligado a proteínas em relação a níveis normais de proteína sérica. Nesses pacientes uma maior depuração corpórea do propofol pode ser observada (DE GASPERI *et al.*, 1996).

Em gatos anestesiados com propofol, 61% do anestésico passa pelo pulmão imediatamente após a administração. Enzimas responsáveis pela conjugação dos fenóis são encontradas no pulmão de várias espécies e a extração pulmonar do propofol é suficiente para reduzir a quantidade do fármaco viável para distribuição (MATOT *et al.*, 1993). Essa remoção pulmonar do propofol pode ser



reduzida substancialmente com a administração conjunta de outra droga com passagem pulmonar como o fentanil, mas a injeção antecipada do opióide, com intervalo de pelo menos 3 minutos é suficiente para normalizar a captação do anestésico pelo pulmão (MATOT *et al.*, 1994).

Simulando a extração pulmonar do propofol em ovelhas, LUDBROOK e UPTON (1997) mostraram que a extensão dessa captação pode alterar de maneira significativa a concentração arterial do anestésico e, conseqüentemente, altos valores de extração pulmonar do propofol podem ser suficientes para não induzir a anestesia. Como a função do pulmão no metabolismo do propofol é importante, a distribuição pulmonar da droga tem efeitos substanciais na sua concentração, mas de maneira mais importante durante aplicação em *bolus* simples que durante infusão contínua.

O veículo lipídico do propofol reduz significativamente o seu seqüestro pulmonar. O pico da concentração pulmonar do propofol administrado em uma formulação livre de lipídios aumenta em 300 vezes se comparado a emulsão normal. Conseqüentemente, o veículo lipídico aumenta a concentração plasmática e cerebral do anestésico, reduzindo a dose necessária (DUTTA e EBLING, 1998).

A hipóxia produz um acúmulo de propofol no sangue e reduz a depuração corpórea total, sendo indicada uma manutenção da normoxia durante longos períodos de infusão do anestésico (TSUBOKAWA *et al.*, 1998; YAMAMOTO *et al.*, 1999).

LE GUELLEC *et al.* (1995) pesquisou a capacidade de glicuronidação do propofol no fígado, rim e pulmão de humanos, ratos e coelhos. Enzimas microsossomais hepáticas de humanos mostraram alta atividade na exposição ao propofol, porém a dos ratos pareceram ser menos importantes. Enzimas renais de ratos e coelhos foram capazes de glicuronidar o propofol, mas pulmão de humanos e coelhos não foram capazes de metabolizar o anestésico. Como a glicuronidação é a forma de metabolização mais importante nos lagomorfos, uma vez que a sulfatação não é possível, os autores acreditam que o rim pode ter importante atividade na metabolização extra-hepática do propofol, mas o pulmão não.

Apesar do cérebro possuir enzimas com poder de metabolizar drogas, inclusive fenóis, está excluída a hipótese de significativa metabolização do propofol no cérebro (LUDBROOK *et al.*, 1999).

## 2.2. INSUFICIÊNCIA PULMONAR AGUDA

### 2.2.1. Parênquima alveolar

O parênquima alveolar é dividido em unidades estruturais e funcionais chamadas ácinos, locais das trocas gasosas no pulmão. As células mais importantes no parênquima pulmonar são as células epiteliais alveolares ou pneumócitos, do tipo I e tipo II, células do endotélio capilar alveolar, fibroblastos e outras células intersticiais e macrófagos alveolares.

A função primária dos pneumócitos tipo II é a síntese do surfactante pulmonar, além de servirem como progenitores para a substituição e modificação das células do epitélio alveolar. O surfactante tem por objetivo diminuir a superfície de tensão no espaço alveolar durante a expiração. Também sintetizam uma infinidade de componentes matriciais incluindo fibronectina, colágeno tipo IV e proteoglicanos. As células do tipo II proliferam rapidamente e podem repovoar uma região depois de uma destruição dos pneumócitos do tipo I, podendo até diferenciar-se nestes.

As células do epitélio alveolar tipo I recobrem aproximadamente 93% da superfície alveolar. Elas têm uma limitada capacidade de adaptação à injúria devido à grande área de superfície de membrana e poucos mecanismos de defesa enzimática.

As células do endotélio capilar alveolar formam o maior leito capilar do corpo, funcionando como barreira parcialmente permeável entre o lume capilar

e o interstício capilar, transportando solutos, água e gases. Fibroblastos alveolares são células de tecido conectivo que sintetizam proteínas, tem função contrátil e promovem interações entre célula e matriz, sendo responsáveis pela síntese da matriz intersticial, de colágeno e elastina. Os macrófagos pulmonares dividem-se em alveolares, intersticiais, intravasculares e células dendríticas (DUNGWORTH, 1993).

### 2.2.2. Modelo de insuficiência pulmonar provocada pelo paraquat

Paraquat é um herbicida amplamente utilizado, com um largo espectro de atividade efetiva. Apresenta importantes efeitos tóxicos nos animais e nos humanos, bem descritos, envolvendo principalmente lesões pulmonares. Muitos são os relatos de intoxicações acidentais e provocadas, inclusive suicídios, conduzindo o estudo do seu mecanismo de ação e possíveis tratamentos.

O paraquat tem facilidade de acumular-se no pulmão, quando comparado a outros órgãos, e com especificidade a determinado tipo de célula pulmonar. Após uma simples exposição ao paraquat são desenvolvidas inflamação e fibrose intersticial progressiva. As células do epitélio alveolar tipo I são principalmente afetadas. As células tipo II proliferam-se para ocupar os espaços deixados pela necrose celular tipo I, induzindo edema pulmonar agudo e hemorragia. Fibroblastos migram para a região destruída depositando colágeno e, conseqüente, determinando fibrose pulmonar (TORRE *et al.*, 1984; RUSSOUW *et al.*, 1984; SMITH, 1987; FOGT e ZILKER, 1989). A citotoxicidade é provocada por

uma redução do paraquat pelo complexo I, produzindo o anion superóxido que irá danificar constituintes celulares vitais (SMITH, 1987; FUKUSHIMA *et al.*, 1993; YAMADA e FUKUSHIMA, 1993; FUKUSHIMA *et al.*, 1994).

Apesar de estudos contraditórios, coelhos são susceptíveis ao paraquat e seu uso providencia um modelo apropriado de injúria pulmonar aguda com instabilidade alveolar, que facilmente pode ser usado em protocolos experimentais (HASSAN *et al.*, 1989; SILVA e SALDIVA, 1998).

### 2.2.3. Avaliação histopatológica do pulmão intoxicado por paraquat

Na intoxicação aguda pelo paraquat os pulmões ficam pesados, escuros e elásticos e o espaço alveolar é preenchido por fluidos e sangue. O paraquat pode ser localizado nos pneumócitos, parede dos vasos sanguíneos e células do epitélio bronquiolar três horas após a exposição. As primeiras alterações observadas são edema pulmonar, líquido pleural e aumento no número de polimorfonucleares no pulmão. Também pode ocorrer formação focal de membranas hialina e hemorragias (VIZEK *et al.*, 1975; NAGAO *et al.*, 1991; GIULIVI *et al.*, 1995).

As células de preenchimento alveolar destruídas serão posteriormente repostas pela diferenciação das células tipo II. Neste momento pode ser observada alveolite necrotizante com alterações pulmonares mudando de exudativa para esclerosante e fibrose intersticial focal ou difusa, espessamento intersticial, proliferação de macrófagos nos alvéolos e hiperplasia de células tipo II (SEIDENFELD *et al.*, 1978; HELLERICH *et al.*, 1990).

#### 2.2.4. Avaliação radiográfica do pulmão intoxicado por paraquat

Os primeiros achados radiográficos da intoxicação aguda por paraquat consistem em pneumotórax bilateral, pneumomediastino, pneumopericárdio, enfisema subcutâneo e uma vascularização indistinta dos campos pulmonares. Com a progressão das lesões pulmonares pode-se observar pneumonia intersticial grave, enfisema pulmonar intersticial e fibrose pulmonar. (CHEN *et al.*, 1994; KAGEYAMA *et al.*, 1990).

Em um estudo retrospectivo em humanos, constatou-se que após uma semana cerca de 65% dos pacientes apresentavam consolidação pulmonar difusa, 40% com pneumomediastino, com ou sem pneumotórax, e 20% cardiomegalia com dilatação do mediastino superior. Pequenos cistos e escurecimento linear começaram a aparecer no final da primeira semana e tornaram-se a anormalidade parenquimal preponderante depois de 4 semanas (IM *et al.*, 1991).

#### 2.2.5. Equilíbrio ácido-base

Durante o metabolismo normal há uma produção contínua de ácidos voláteis e não voláteis, porém o pH sanguíneo permanece constante. O principal produto do metabolismo ácido é o CO<sub>2</sub>, equivalente ao ácido carbônico, que possui sistema tampão próprio e é eliminado exclusivamente pelos pulmões. Ácidos não voláteis são produzidos em menor quantidade, tem tampão próprio e são eliminados exclusivamente pelos rins.

O sistema respiratório oferece uma via alternativa pela qual a concentração do íon hidrogênio pode ser regulada pela variação na pressão parcial de  $\text{CO}_2$  ( $\text{PCO}_2$ ). Quimiorreceptores particularmente localizados na medula oblonga e no corpo carotídeo monitoram as alterações na concentração hidrogeniônica e  $\text{PCO}_2$  ajustando a frequência e a amplitude respiratória.

Apesar de mais lento, quando comparado ao pulmão, o rim funciona como principal meio pelo qual ácidos produzidos por processos metabólicos são eliminados. O rim promove a síntese de bicarbonato e a excreção do excesso de íon hidrogênio com a urina (MUIR e DE MORAIS, 1996).

Uma alteração respiratória primária, com excesso na produção de ácido carbônico e uma alteração metabólica primária, com excesso de ácidos orgânicos ou inorgânicos produzirão, respectivamente, acidose respiratória e não-respiratória. Já a perda de ácido carbônico, devido a uma alteração respiratória e a perda de ácido no organismo ou aumento no teor de base, devido a uma alteração metabólica induzirão, respectivamente, alcalose respiratória e não respiratória (GOLDBERGER, 1973).

Na presença de uma acidose ou alcalose primárias, o organismo lança mão de mecanismos químicos e fisiológicos para compensar e corrigir o pH. A tabela 1 mostra as variações de pH, concentração de hidrogênio, concentração de bicarbonato e  $\text{PCO}_2$  nas diferentes alterações de pH compensadas e não compensadas.

TABELA 1 - Variação de pH, concentração de íon hidrogênio, concentração de bicarbonato e PCO<sub>2</sub> durante alterações no equilíbrio ácido-base.

	pH	[H <sup>+</sup> ]	[HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ]	PCO <sub>2</sub>
Acidose respiratória	↓	↑	=	↑
Acidose respiratória compensada	=	=	↑	↑
Acidose não respiratória	↓	↑	↓	=
Acidose não respiratória compensada	=	=	↓	↓
Alcalose respiratória	↑	↓	=	↓
Alcalose respiratória compensada	=	=	↓	↓
Alcalose não respiratória	↑	↓	↑	=
Alcalose não respiratória compensada	=	=	↑	↑

SEIDENFELD (1985) encontrou mínimas alterações nos gases sanguíneos em coelhos intoxicados experimentalmente com paraquat por nebulização, apesar da diminuição da frequência respiratória e da hipoxemia observada em alguns indivíduos. Outro trabalho relatou, após doses fatais de 400 mg/kg de paraquat por via intraperitonal, uma diminuição da frequência respiratória, pH, excesso de bases e concentração de bicarbonato e aumento na PCO<sub>2</sub>, sugerindo acidose respiratória e não respiratória (TOKUNAGA *et al.*, 1990).

#### 2.2.6. Avaliação da insuficiência renal aguda induzida pelo paraquat

Menos importante que a lesão pulmonar em intoxicações agudas, visto que o óbito ocorre por insuficiência respiratória, o paraquat pode induzir nefrotoxicidade devido a uma necrose dos túbulos renais. Vinte e quatro horas após a intoxicação pode-se observar necrose em túbulos proximais e leves lesões em túbulos distais são notadas apenas após 48 horas. Alterações máximas na



estrutura e na função renal ocorrem oito dias após a administração da droga (BAIRAKTARI *et al.*, 1998; BEN REJEB *et al.*, 1997).

Em um estudo retrospectivo de 29 casos de intoxicação por paraquat em humanos, 22 pessoas desenvolveram falência renal aguda (MAGLIA e TARIN, 2000) e em outro, oito de um universo de doze pessoas mostraram níveis elevados de uréia sanguínea (YAMASHITA *et al.*, 2000).

#### 2.2.6.1. Testes bioquímicos para avaliação da função renal

Os testes bioquímicos mais utilizados para avaliar a azotemia são as aferições dos níveis séricos de uréia e creatinina. Podem ocorrer, porém, dois erros básicos na interpretação dos resultados: a conclusão de que não existe uma doença renal, quando na realidade ela está presente e uma má interpretação de níveis sanguíneos elevados destes compostos resultando em falsos positivos (FINCO, 1989).

Cerca de 75% dos nefrons podem estar não funcionantes antes de ocorrer uma elevação dos níveis de uréia e creatinina. Não existe entre estes um composto mais sensível para a detecção da função renal, porém na maioria das espécies domésticas, concentrações séricas de creatinina e uréia são estimativas imperfeitas da taxa de filtração glomerular (BERNSTEIN, 1965).

#### 2.2.6.1.1. Uréia

A uréia é o principal produto final do catabolismo protéico. A síntese de uréia ocorrida exclusivamente no fígado é um mecanismo para a excreção da amônia produzida pela degradação dos aminoácidos (WHITE *et al.*, 1973). O valor sérico médio da uréia no coelho é 14,3 mg/dl, porém resultados até 23,5 mg/dl são considerados normais (KANEKO, 1989; HARKNESS & WAGNER, 1993).

A taxa de formação da uréia depende do grau de catabolismo protéico. O aumento no nível de uréia sangüínea pode ocorrer mais em consequência de um catabolismo protéico acelerado do que de uma diminuição na excreção urinária de uréia. Pacientes com deficiência na função renal de depuração da uréia, tem maior predisposição para um aumento do nível da uréia sangüínea devido a alterações alimentares, que animais saudáveis (FINCO, 1989).

Além de uma diminuição da filtração glomerular renal primária, altos níveis de uréia sangüínea podem ocorrer devido a uma dieta rica em proteínas, catabolismo protéico decorrente de febre, trauma, infecção ou toxemia, hemorragia do trato gastrointestinal ou administração de fármacos como corticosteroides ou tetraciclinas (COLES, 1986).

#### 2.2.6.1.2. Creatinina

A creatinina é formada durante o metabolismo muscular normal, a partir da creatina e fosfocreatina, em um processo irreversível e numa taxa de 1,6 a 2%

diariamente (FINCO, 1989). Uma variação de 0,8 a 2,57 mg/dl pode ser encontrada na dosagem sérica de coelhos sadios (KANEKO, 1989).

A quantidade diária de creatinina formada depende da taxa corpórea de creatina que, por sua vez, depende da taxa da síntese hepática e massa muscular (FINCO, 1989). Em todas as espécies de mamíferos, creatinina é livremente filtrada pelos glomérulos e aparece no filtrado glomerular na mesma concentração que no sangue (SMITH, 1951).

A maioria dos fatores que influenciam a concentração de creatinina são similares aos que alteram a concentração de uréia no sangue, porém, a creatinina não é afetada pela dieta, a produção diária pelo metabolismo muscular é relativamente constante e fatores catabólicos que aumentam a formação de uréia como febre, infecção, toxemia e administração de drogas não contribuem na produção de creatinina (COLES, 1986).

## 2.3. INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA

### 2.3.1. Modelo de insuficiência hepática provocada pelo tetracloreto de carbono

O tetracloreto de carbono ( $\text{CCl}_4$ ) é um hidrocarboneto halogenado antigamente utilizado como removedor de manchas e limpador de carpetes. Na medicina veterinária foi utilizado devido a suas propriedades anti-helmínticas, particularmente em eqüinos, mas abandonado devido a disponibilidade atual de drogas mais seguras. Apresenta-se na forma de um líquido incolor, muito volátil, neutro e mais denso que a água.

O efeito tóxico depende do metabolismo “suicida” desta substância pelos hepatócitos. Sabe-se que os radicais livres formados pelo metabolismo do  $\text{CCl}_4$ , assim como o do paraquat, atacam as ligações insaturadas de ácidos graxos causando peroxidação lipídica que danifica a membrana lipoprotéica dos próprios hepatócitos fosfolipases A e C, que desencadeiam a formação de uma série de mediadores da inflamação. Os resultados são necrose centro-lobular e transformação gordurosa reversíveis. O quadro clínico manifesta-se de maneira inespecífica, com dor à palpação abdominal, apatia, depressão, anorexia e diarreia com ou sem estrias de sangue (FERREIRA, 1998).

A intoxicação pelo tetracloreto de carbono tornou-se um modelo experimental clássico em vários animais e mundialmente aceito na medicina comparativa para o estudo de hepatopatias agudas e crônicas (FERREIRA, 1998). Em coelhos também já foi utilizado em diferentes protocolos experimentais com

o intuito de induzir cirrose hepática grave aguda ou crônica (KANAGHINIS *et al.*, 1982; KAPUSCINSKI *et al.*, 1993; DELRAT *et al.*, 1994; UGAZIO *et al.*, 1995;).

Dentre os diversos protocolos sugeridos para modelos experimentais de insuficiência hepática aguda com CCL<sub>4</sub>, vários autores indicam que a dose ideal a ser administrada, por via intragástrica, independente da espécie, é aquela capaz de produzir necrose hepática grave e imediata, sem levar o animal à morte. Excelentes resultados foram obtidos com as doses de 1 a 1,5 ml/kg de CCL<sub>4</sub> PA (NOONAN, 1981; AGUILERA-TEJERO *et al.*, 1988).

### 2.3.2. Testes bioquímicos para avaliação da função hepática

A análise bioquímica do soro pode ser empregada no intuito de se investigar a presença ou não de hepatopatias. Os testes bioquímicos que podem servir como parâmetros na avaliação hepática, podem ser divididos em testes de atividade sérica de enzimas e testes de função hepática.

As enzimas hepatocitárias literalmente extravasam para a circulação após o rompimento da membrana dos hepatócitos decorrente de uma agressão. Entre os testes de atividade sérica das chamadas enzimas de extravasamento, incluem-se as dosagens de níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), sorbitol desidrogenase (SD), lactato desidrogenase-isoenzima 5 (LDH<sub>5</sub>) e glutamato desidrogenase (GLDH). Existem outras enzimas como a fosfatase alcalina (FA) e a gama-glutamilttransferase (GGT), cuja produção é estimulada por colestase ou por ação de drogas (FERREIRA, 1998).

#### 2.3.2.1. Aspartato aminotransferase (AST)

Nas diferentes espécies animais, níveis elevados da AST podem indicar destruição hepatocelular, porém não é uma enzima específica para necrose hepática, mostrando aumento sérico mesmo quando ocorre necrose de musculatura esquelética ou cardíaca. A ALT é uma enzima específica para função hepática, porém só é encontrada em níveis significantes em cães, gatos e primatas, não tendo importância clínica em outras espécies (COLES, 1986; CORNELIUS, 1989). O valor médio da AST em coelhos sem alteração hepática é de 47,0 U/l (KANEKO, 1989).

Na necrose hepática aguda provocada por substâncias como o tetracloreto de carbono e a dimetilnitrosamina, as transaminases são abundantemente liberadas na circulação, atingindo o pico da concentração em 48 a 72 horas (VAN VLEET *et al.*, 1968; CENTER, 1996).

#### 2.3.2.2. Fosfatase alcalina

Fosfatase alcalina faz parte de um grupo de enzimas que estão elevadas durante a obstrução de ductos biliares intra ou extra-hepáticos. Aumento na atividade desta isoenzima também pode ser observada após necrose hepática, devido a uma obstrução biliar intra-hepática secundária (CORNELIUS, 1989).

Concentrações séricas em torno de 120 U/l de fosfatase alcalina são consideradas normais para coelhos (KANEKO, 1989).

O grau de elevação da fosfatase alcalina depende da natureza da lesão hepática. Na necrose hepatocelular aguda, como na intoxicação pelo tetracloreto de carbono ou lesão traumática do fígado, observa-se um pequeno aumento quando comparada às elevações das transaminases. Nas obstruções biliares, um aumento em torno de 70 vezes do normal pode ocorrer (COLES, 1986).

### 2.3.3. Avaliação histopatológica hepática

A intoxicação através de CCL<sub>4</sub> induz, em 24 horas, à necrose centro-lobular, discreta transformação gordurosa e leve congestão dos vasos sangüíneos do fígado. Os primeiros sinais de regeneração hepática são observados em 96 horas e em 192 horas a arquitetura do parênquima hepático está completamente recomposta (AGUILERA-TEJERO *et al.*, 1988; FERREIRA, 1998).

Os hepatócitos da zona centro-lobular são particularmente vulneráveis às agressões porque se localizam mais distantes da fonte de sangue arterial e, portanto, são os últimos que recebem oxigênio e nutrientes essenciais. Não obstante, os hepatócitos da zona centro-lobular contêm concentrações maiores de oxidases de funções mistas, capazes de transformar substâncias exógenas em metabólitos reativos que podem ser suficientemente tóxicos para induzir à morte celular. Na fase aguda da necrose centro-lobular, as células necróticas deixam espaços que são preenchidos por sangue e os hepatócitos peri-lobulares

sobreviventes, geralmente, apresentam-se com diferentes graus de transformação gordurosa (KELLY, 1993).



### 3. MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1. ANIMAIS

Foram utilizados 26 coelhos oriundos da cruz de machos da raça Gigante de Flander e fêmeas da raça Nova Zelândia, de ambos os sexos, com idade entre 45 e 50 dias e peso variando entre 1,1 e 1,9 kg. Os animais foram considerados saudáveis por meio de avaliação física e análise coproparasitológica.

Durante três dias os coelhos permaneceram em baias coletivas no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná para a divisão dos grupos, marcação e pesagem. Foram divididos aleatoriamente em três grupos e marcados individualmente com caneta para retroprojeter nas orelhas.

#### 3.2. INTOXICAÇÃO DOS ANIMAIS

O grupo 1, considerado controle e constituído por 10 animais, não recebeu nenhuma medicação antes do procedimento anestésico. No segundo grupo, também formado por 10 coelhos, foram induzidas lesões pulmonares e renais utilizando paraquat a 20%<sup>1</sup>, na dose de 15 mg/kg por via intraperitoneal, 24 horas antes do procedimento anestésico.

---

<sup>1</sup> Gramoxone 200®. Laboratório Zeneca. Rod. SP 332, Km 130. Paulínia-SP

Os seis animais do grupo 3 foram previamente anestesiados com a associação de cloridrato de cetamina a 10%<sup>2</sup>, na dose de 15 mg/kg, e diazepam<sup>3</sup>, na dose de 1 mg/kg, por via intramuscular. Foi, então, introduzida uma sonda orogástrica para a administração de 1,5 ml/kg de tetracloreto de carbono PA<sup>4</sup>, mantendo os coelhos em uma posição vertical, com a cabeça dirigida para cima. A intoxicação hepática foi realizada 48 horas antes da anestesia com o propofol.

### 3.3. AVALIAÇÃO DAS LESÕES PROVOCADAS

#### 3.3.1. Colheita de sangue

Foram colhidos 3 ml de sangue de cada animal minutos antes do procedimento anestésico, por meio de punção cardíaca no ventrículo esquerdo. Destes, 1,5 ml não possuíam qualquer aditivo e destinaram-se à realização de testes bioquímicos; os restantes 1,5 ml foram diluídos em heparina para a hemogasometria. Todas as amostras foram identificadas e conservadas em recipiente com gelo, durante o transporte e até a realização dos exames.

---

<sup>2</sup> Vetaset. Fort Dodge Laboratories, Inc. Fort Dodge, Iowa, Usa.

<sup>3</sup> Valium® 10. Produtos Roche QFSA. Estrada dos Bandeirantes, 2020. Rio de Janeiro-RJ.

<sup>4</sup> Carbono Tetracloreto. Laboratório Synth - Produtos para Laboratórios Ltda. R. Sérgio Luiz, 59. Diadema-SP.

### 3.3.2. Bioquímica sérica

O sangue foi centrifugado para separação do soro e, então, realizados testes bioquímicos para aferição das enzimas de função renal, uréia e creatinina, e de função hepática, AST para verificação de necrose hepática e fosfatase alcalina, específica para obstrução biliar. Esses exames bioquímicos foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Infantil Pequeno Príncipe, Curitiba-PR.

### 3.3.3. Hemogasometria

As amostras de sangue destinadas a hemogasometria, depois de colhidas, foram mantidas em gelo por, no máximo, 120 minutos até a realização do exame no Laboratório Clínico do Hospital Infantil Pequeno Príncipe. Foram avaliados em todos os coelhos, antes da realização das anestésias, valores sanguíneos do pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, sO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> e a diferença de bases por meio do Hemogasômetro Radiometer ABL510.

### 3.3.4. Avaliação radiográfica

Os animais dos três grupos foram encaminhados para o Serviço de Diagnóstico por Imagem do Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná, para a realização de radiografia simples de tórax nas posições lateral e

ventro-dorsal. Foi utilizada técnica radiológica com variação entre 56 e 60 KV e MAS constante em 0,05 no aparelho Neo-Diagnomax, Medico-Budapest, Hungria.

### 3.3.5. Avaliação histopatológica

Ao término da anestesia experimental, os coelhos foram eutanasiados com injeção intracardíaca rápida de 50 mg/kg de propofol e procedeu-se à necropsia com a colheita de fragmentos de rim, fígado e pulmão em solução de formol a 10%. Para a preparação dos cortes histológicos, as amostras foram encaminhadas ao Serviço de Patologia Animal da Universidade Federal do Paraná. As amostras foram submetidas ao processamento histopatológico de rotina, incluídas em parafina e seccionadas a 5  $\mu$ m de espessura. Os cortes histológicos foram corados pela técnica de hematoxilina de Harris e eosina e avaliados por meio de microscopia óptica.

### 3.4. PROCEDIMENTO ANESTÉSICO

O propofol foi administrado por via intravenosa através da canulação da veia central da orelha esquerda por meio de *scalp* calibre 27 completamente repleto do anestésico.

Os animais foram induzidos à anestesia pela administração de 10 mg/kg do propofol durante 60 segundos e procedendo-se, em seguida, a infusão de 1,5 mg/kg a cada minuto durante 10 minutos.

### 3.5 MONITORAÇÃO

O período que antecedeu a anestesia T0 e o término da dose de indução foi denominado T1. A monitoração das frequências cardíaca e respiratória, temperatura, pressão arterial e saturação de oxigênio sanguíneo ocorreu a cada 5 minutos depois de T1, momentos chamados de T2, T3 e assim por diante, até a completa recuperação do paciente.

O responsável pela monitoração desconhecia a qual grupo pertenciam os animais submetidos à anestesia, impossibilitando assim a indução à erro nas mensurações.

#### 3.5.1. Duração da anestesia

A duração do plano anestésico foi aferida a partir do término da infusão da última dose do propofol. Mensurou-se quatro momentos indicativos da recuperação anestésica: o tempo do plano cirúrgico de anestesia, tendo como ápice final a primeira reação espontânea do animal; o momento em que o coelho movimentou o corpo; quando permaneceu espontaneamente em decúbito esternal, e o início da deambulação normal.

### 3.5.2. Frequências cardíaca, respiratória e temperatura

Foram avaliadas as frequências cardíaca e respiratória por meio de auscultação torácica nos momentos T0, T1, T2 e T3 e a cada um minuto após o término da administração do propofol, até o fim do ato anestésico. Houve mensuração da temperatura retal através de termômetro de mercúrio durante os momentos T.

### 3.5.3. Oximetria de Pulso

Utilizou-se o oxicapnômetro 4700 Oxicap®, Ohmeda, com um probe para crianças neonatas fixado na base da orelha esquerda dos coelhos com o auxílio de esparadrapo. Os dados da saturação sanguínea de oxigênio foram coletados nos momentos T e a cada um minuto após o término da infusão do propofol, até a recuperação anestésica no grupo controle e no grupo 2.

### 3.5.4. Pressão Arterial

Foram avaliadas as pressões arteriais sistólica e diastólica por meio de um esfigmomanômetro pediátrico conectado na região superior do membro pélvico esquerdo. A pulsação foi observada na região plantar do membro, pressionando o polegar no espaço interdigital. Esses dados foram mensurados nos momentos T.

### 3.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os valores obtidos na bioquímica sérica de uréia, creatinina, AST e fosfatase alcalina, e os observados na hemogasometria, o pH sanguíneo,  $pCO_2$ ,  $pO_2$ ,  $sO_2$ ,  $HCO_3^-$  e diferença de bases antes do início do procedimento anestésico foram comparados entre os três grupos. Depois de realizado o teste de Bartlett para verificar a homogeneidade de variâncias, os valores obtidos foram submetidos à técnica de análise de variância (ANOVA) e ao teste de comparação de Tukey, quando observada diferença estatística, por meio do programa estatístico Mstatc, desenvolvido pela Universidade de Michigan, EUA.

Calculou-se a média dos quatro tempos que avaliaram a duração da anestesia nos três grupos. Os valores obtidos foram submetidos à técnica de ANOVA, após ser realizado o teste de Bartlett para verificar a homogeneidade de variâncias e ao teste de comparação de Tukey por meio do programa estatístico Mstatc, para observar diferenças entre os grupos em cada tempo.

Foram realizadas duas comparações estatísticas com os resultados de FC, FR, temperatura,  $SpO_2$  e pressão arterial média. A primeira cotejou variações em um determinado momento de aferição entre os três grupos e a segunda confrontou os diferentes momentos de monitoração em um único grupo. Após ser realizado o teste de Bartlett para verificar a homogeneidade de variâncias, os valores das duas comparações foram submetidos à técnica de ANOVA e ao teste de comparação de Tukey por meio do programa estatístico Mstatc.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. AVALIAÇÃO DOS ANIMAIS

#### 4.1.1. Bioquímica Sérica

Os valores obtidos com os exames bioquímicos de uréia, creatinina, fosfatase alcalina e AST no soro coletado dos coelhos antes da administração do propofol estão indicados na tabela 2.

TABELA 2 - Valores médios de bioquímica sérica de coelhos sadios (grupo 1), após 24 horas de intoxicação por paraquat (grupo 2) e após 48 horas de intoxicação por tetracloreto de carbono (grupo 3). Curitiba, 2001.

	Uréia (mg/dl)	Creatinina (mg/dl)	Fosfatase alcalina (U/l)	AST (U/l)
Grupo 1	35,400 <sup>a</sup>	0,843 <sup>a</sup>	300,5 <sup>a</sup>	42,8 <sup>a</sup>
Grupo 2	39,690 <sup>a</sup>	0,854 <sup>a</sup>	300,7 <sup>a</sup>	34,2 <sup>a</sup>
Grupo 3	61,467 <sup>b</sup>	0,753 <sup>a</sup>	566,0 <sup>b</sup>	2846,7 <sup>b</sup>

NOTA: letras diferentes na mesma coluna indicam diferença estatística significativa ( $p < 0,05$ )

Os indivíduos do grupo no qual foi realizada a administração de tetracloreto de carbono apresentaram índices significativamente maiores de uréia, fosfatase alcalina e AST quando comparados ao grupo controle.

#### 4.1.2. Hemogasometria

Na tabela 3 estão apresentados os resultados médios de pH, pressão de O<sub>2</sub>, pressão de CO<sub>2</sub>, saturação de O<sub>2</sub>, concentração de bicarbonato e diferença de



bases obtidos de amostra de sangue arterial para avaliação dos animais antes do procedimento anestésico.

**TABELA 3** - Valores médios de hemogasometria arterial, pH, pressão de oxigênio ( $pO_2$ ), pressão de dióxido de carbono ( $pCO_2$ ), saturação de oxigênio ( $sO_2$ ), concentração de bicarbonato ( $HCO_3^-$ ) e excesso de bases (ABE), em coelhos sadios (grupo 1), após 24 horas de intoxicação por paraquat (grupo 2) e após 48 horas de intoxicação por tetracloreto de carbono (grupo 3). Curitiba, 2001.

	pH	$pO_2$ (mmHg)	$pCO_2$ (mmHg)	$sO_2$ (%)	$HCO_3^-$ (mmol/L)	ABE (mmol/L)
<b>Grupo 1</b>	7,366 <sup>a</sup>	72,070 <sup>b</sup>	30,74 <sup>a</sup>	93,46 <sup>a</sup>	17,320 <sup>a</sup>	- 6,660 <sup>a</sup>
<b>Grupo 2</b>	7,344 <sup>a</sup>	77,620 <sup>ab</sup>	31,59 <sup>a</sup>	94,70 <sup>a</sup>	16,680 <sup>a</sup>	- 7,460 <sup>a</sup>
<b>Grupo 3</b>	7,373 <sup>a</sup>	84,433 <sup>a</sup>	27,60 <sup>a</sup>	96,40 <sup>a</sup>	15,917 <sup>a</sup>	- 7,667 <sup>a</sup>

NOTA: letras diferentes na mesma coluna indicam diferença estatística significativa ( $p < 0,05$ )

Os resultados obtidos mostraram uma maior concentração de oxigênio com significância estatística ( $p < 0,05$ ) no sangue arterial de coelhos intoxicados com tetracloreto de carbono quando comparados a coelhos sadios. Os outros dados avaliados não apresentaram diferenças entre os grupos após a realização da análise de variância.

#### 4.1.3. Exame Radiográfico

Os animais do grupo 1 mostraram uma imagem radiográfica pulmonar normal, servindo então como comparação para os outros grupos. O grupo 2, formado por animais nos quais foram provocadas lesões pulmonares através da intoxicação pelo herbicida paraquat, notou-se uma maior definição da árvore

brônquica, confirmando os efeitos do agente tóxico. Não foram observados sinais de alterações de imagem nos exames radiográficos de tórax dos coelhos do terceiro grupo.

#### 4.1.4. Exame Histopatológico

Na análise histopatológica das amostras dos tecidos hepáticos do grupo controle obtidos na necropsia, observou-se que não havia sinais de necrose em nenhum dos animais, mas apenas uma leve congestão em seis casos. Os exames dos pulmões e rins também não mostraram alterações importantes, mas dois animais apresentaram congestão difusa renal leve.

Os achados histopatológicos do grupo intoxicado com o paraquat evidenciaram uma congestão pulmonar difusa moderada ou acentuada, com edema difuso moderado e, em dois casos, leve infiltrado inflamatório difuso e misto. Os rins apresentaram congestão difusa moderada em todos os animais e pode-se observar, em dois indivíduos, vacuolização moderada dos túbulos e cilindros hialinos na cortical, medular e na luz dos túbulos. Outros dois indivíduos tinham necrose difusa multifocal e acentuada de túbulos renais, que se estendia da cortical até a medular externa. Todos indivíduos desse grupo mostraram uma leve congestão difusa hepática e em dois pode ser observado vacuolização leve dos hepatócitos.

No grupo em que foi utilizado o tetracloreto de carbono, foi observada no fígado uma vacuolização centro-lobular difusa e acentuada, acompanhada por

necrose centro-lobular grave de hepatócitos em todas as amostras. Dois indivíduos apresentaram congestão difusa leve em pulmão e outros dois congestão renal leve e difusa.

#### 4.2. MONITORAÇÃO ANESTÉSICA

Após a indução anestésica, todos os animais mostraram um intenso relaxamento muscular e inconsciência. Observou-se uma exclusão dos reflexos palpebrais e corneanos, rotação do globo ocular e protrusão da terceira pálpebra. Também não foi observada reação após estimulação de nocicepção superficial por pinçamento interdigital.

##### 4.2.1. Tempo de recuperação anestésica

Os quatro pontos médios de cada grupo, indicativos da recuperação anestésica, isto é, primeira reação espontânea, movimentação espontânea, decúbito esternal e ambulação normal, estão indicados na tabela 4.

Em todos os momentos aferidos, o grupo de coelhos intoxicados por tetracloreto de carbono, isto é, apresentando necrose hepática aguda, mostrou um aumento com significância estatística no tempo de recuperação anestésica do propofol, quando comparados a grupos compostos de coelhos sadios ou apresentando incompetência pulmonar e renal.

**TABELA 4** - Valores médios da primeira reação espontânea (Z1), movimentação do corpo (Z2), decúbito esternal (Z3) e deambulação normal (Z4), indicativos da recuperação anestésica por propofol em coelhos sadios (grupo 1), após 24 horas de intoxicação por paraquat (grupo 2) e após 48 horas de intoxicação por tetracloreto de carbono (grupo 3). Curitiba, 2001.

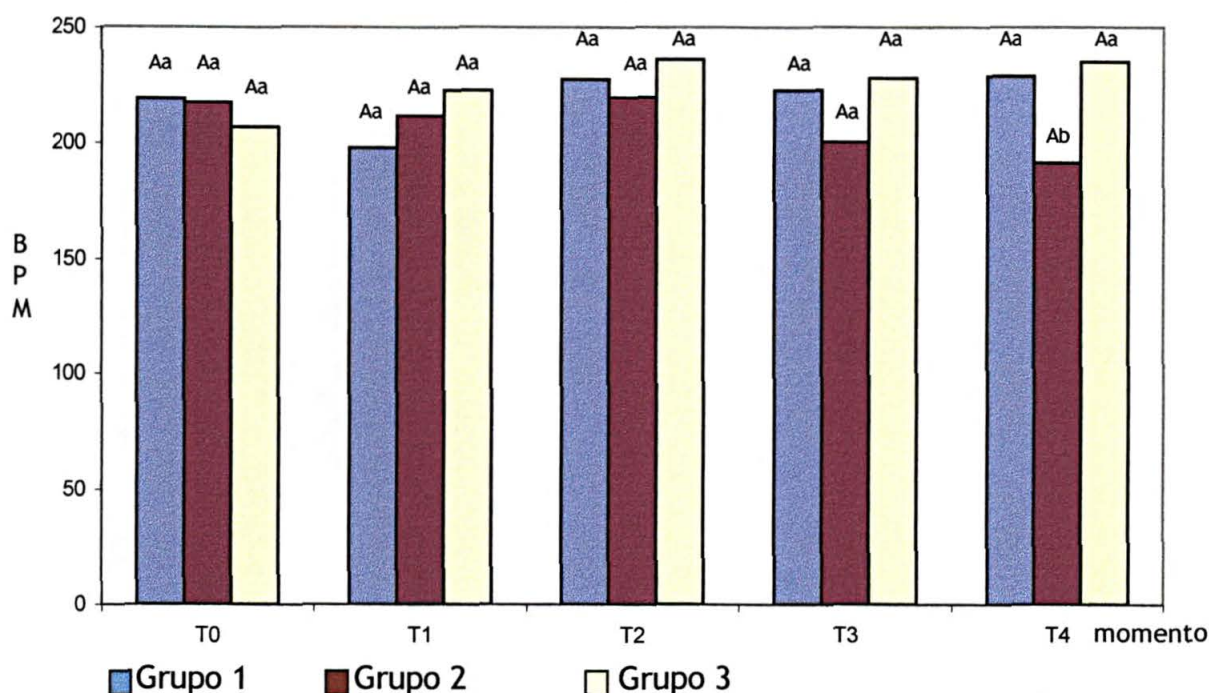
	<b>Z1</b> (minutos)	<b>Z2</b> (minutos)	<b>Z3</b> (minutos)	<b>Z4</b> (minutos)
<b>Grupo 1</b>	6,315 <sup>b</sup>	9,244 <sup>b</sup>	12,126 <sup>b</sup>	15,055 <sup>b</sup>
<b>Grupo 2</b>	7,894 <sup>b</sup>	8,892 <sup>b</sup>	13,676 <sup>b</sup>	15,693 <sup>b</sup>
<b>Grupo 3</b>	21,503 <sup>a</sup>	23,697 <sup>a</sup>	36,187 <sup>a</sup>	38,692 <sup>a</sup>

NOTA: letras diferentes na mesma coluna indicam diferença estatística significativa ( $p < 0,05$ )

#### 4.2.2. Frequências cardíaca, respiratória e temperatura

Não foi observada diferença estatisticamente significativa na frequência cardíaca entre os três grupos estudados antes do início da administração do anestésico e até o final da infusão do propofol. Após cinco minutos do término da infusão, isto é, no momento T4, o grupo de coelhos com lesões pulmonares e renais provocadas pelo paraquat, mostrou uma significativa diminuição de batimentos do coração em relação aos outros grupos ( $p < 0,05$ ).

Em nenhum dos três grupos pode ser observada também diferença estatística na frequência cardíaca entre os cinco momentos de aferição. Na figura 1 está explícita a variação média das frequências cardíacas nos diferentes grupos.



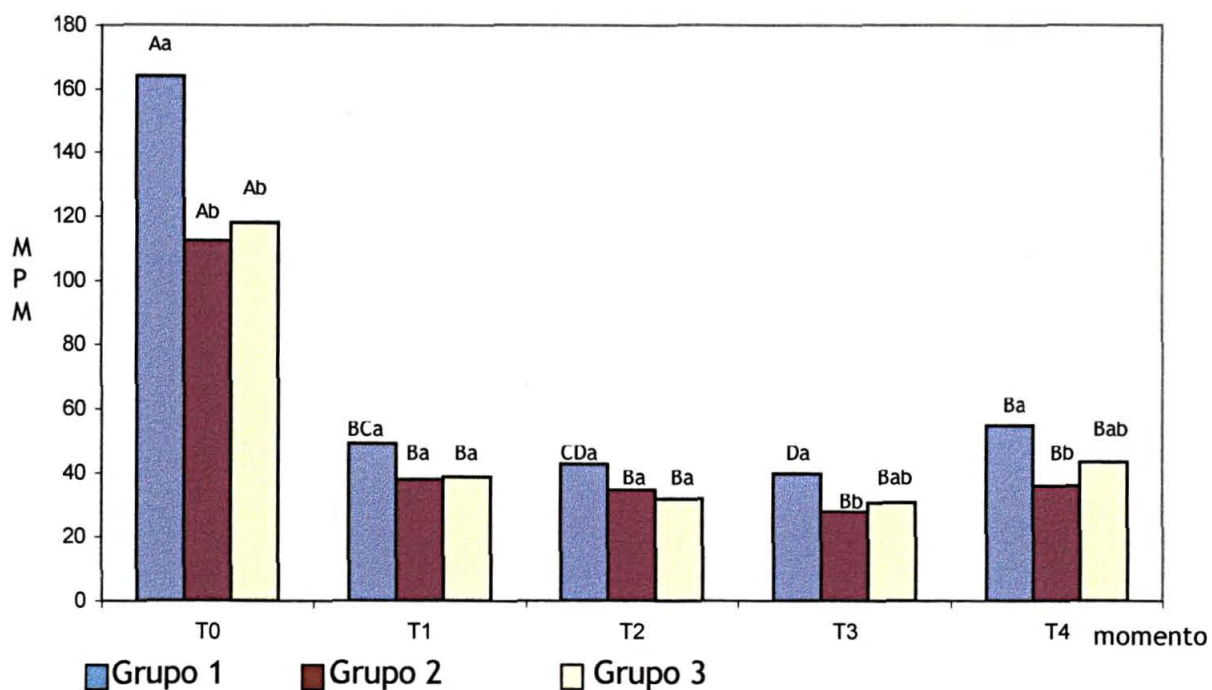
NOTA: letras maiúsculas diferentes indicam diferença significativa entre os momentos no mesmo grupo ( $p < 0,05$ )  
letras minúsculas diferentes indicam diferença significativa num mesmo momento entre os grupos ( $p < 0,05$ )

FIGURA 1 - Valores de frequência cardíaca durante anestesia com propofol em coelhos saudáveis (grupo 1) e intoxicados por paraquat (grupo 2) e tetracloreto de carbono (grupo 3). Curitiba, 2001.

O grupo controle apresentou uma frequência respiratória significativamente maior que os outros dois grupos na aferição antes do início da anestesia e voltou a apresentar diferença estatística em T3 e T4 quando comparado ao grupo onde foi administrado o paraquat ( $p < 0,05$ ). Nos demais momentos não houve diferença estatística entre os três grupos.

Os movimentos respiratórios diminuíram substancialmente após a indução anestésica no grupo controle e continuou diminuindo significativamente até o final da administração do propofol ( $p < 0,05$ ). No momento T4 já apresentava frequência superior a T1, mas sem diferença estatística. Nos outros grupos o resultado foi semelhante, mas só houve diferença estatística quando T1, T2, T3 e

T4 foram comparados com T0, e não entre si ( $p < 0,05$ ). A figura 2 mostra essa variação ocorrida durante o experimento nos diferentes grupos.



NOTA: letras maiúsculas diferentes indicam diferença significativa entre os momentos no mesmo grupo ( $p < 0,05$ )  
letras minúsculas diferentes indicam diferença significativa num mesmo momento entre os grupos ( $p < 0,05$ )

**FIGURA 2** - Valores de frequência respiratória durante anestesia com propofol em coelhos saudáveis (grupo 1) e intoxicados por paraquat (grupo 2) e tetracloreto de carbono (grupo 3). Curitiba, 2001.

Os dados de variação de temperatura estão expressos em graus Celsius na figura 3. Não foi observada diferença estatística significativa entre os três grupos em qualquer momento do experimento. Quando foram comparados os momentos num mesmo grupo, observou-se diferença significativa de temperatura antes da anestesia (T0) e logo após (T4) nos animais controle e nos animais intoxicados por paraquat, mas não no terceiro grupo ( $p < 0,05$ ).



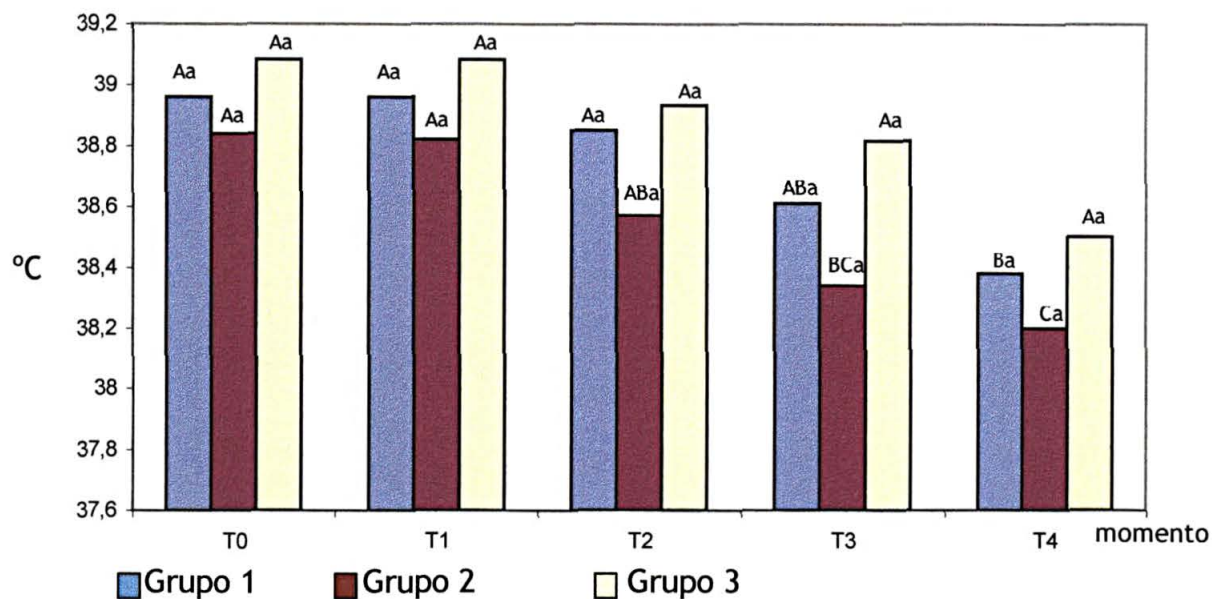


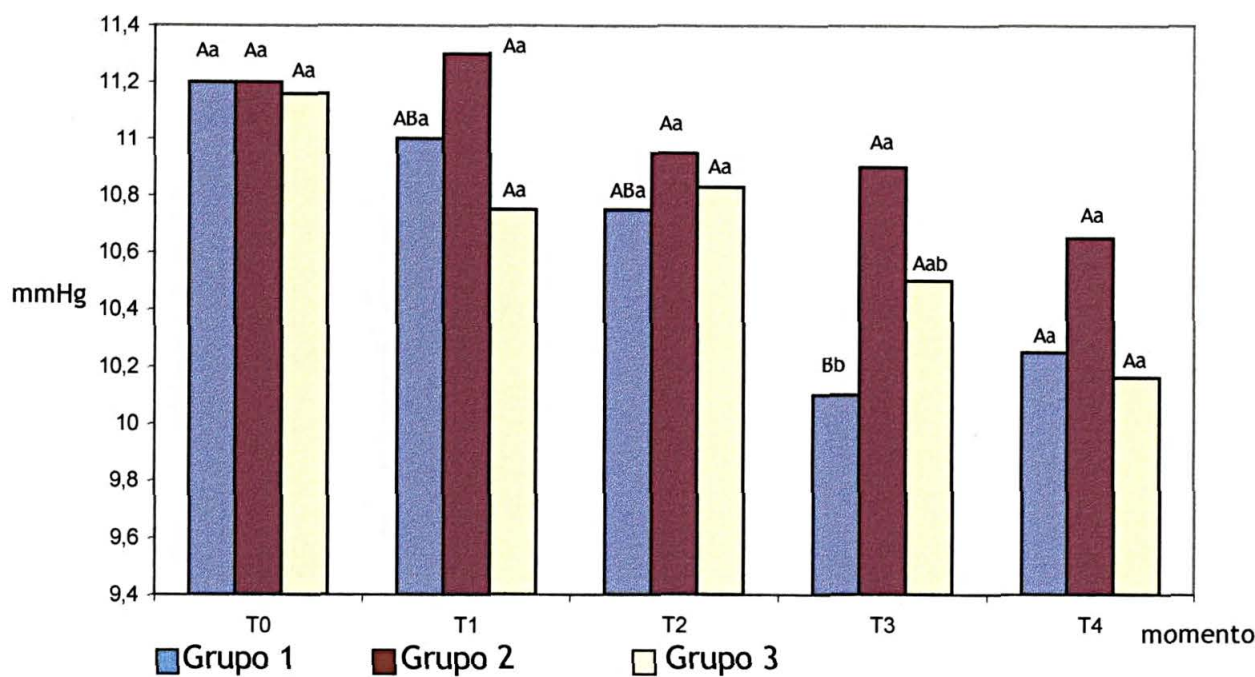
FIGURA 3 - Valores de temperatura durante anestesia com propofol em coelhos saudáveis (grupo 1) e intoxicados por paraquat (grupo 2) e tetracloreto de carbono (grupo 3). Curitiba, 2001.

#### 4.2.3. Pressão Arterial Média e Saturação de Oxigênio Sangüíneo

A figura 4 representa a variação da pressão arterial média durante o procedimento anestésico. Pode ser observada diferença estatística entre o grupo controle e o grupo com deficiências pulmonar e renal no momento T4, mas não em qualquer outro ponto de aferição, ou com o grupo intoxicado por  $\text{CCL}_4$  ( $p < 0,05$ ).

Quando os momentos de monitoração anestésica foram comparados dentro do grupo controle, pode ser evidenciada uma diferença entre a pressão arterial média antes do procedimento anestésico e no final da administração do fármaco,

que normalizou-se cinco minutos após ( $p<0,05$ ). Não foi observada diferença na pressão arterial média nos diferentes momentos nos grupo 2 e 3.



NOTA: letras maiúsculas diferentes indicam diferença significativa entre os momentos no mesmo grupo ( $p<0,05$ )  
letras minúsculas diferentes indicam diferença significativa num mesmo momento entre os grupos ( $p<0,05$ )

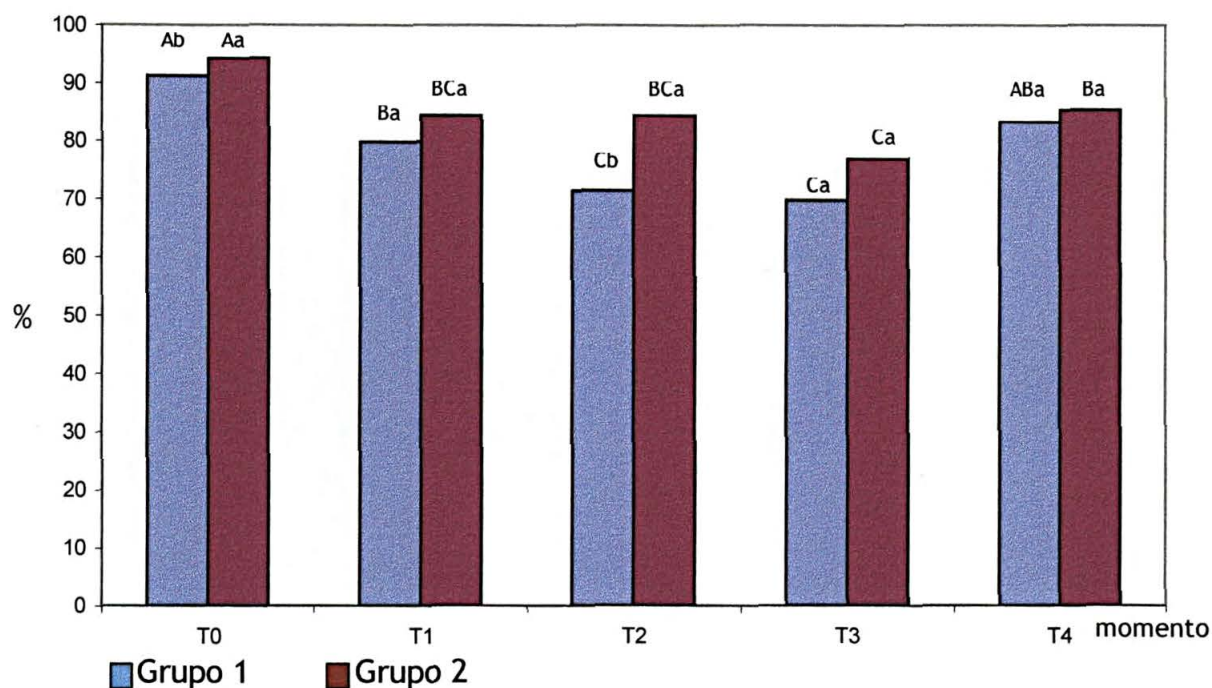
**FIGURA 4** - Valores de pressão arterial média durante anestesia com propofol em coelhos saudáveis (grupo 1) e intoxicados por paraquat (grupo 2) e tetracloreto de carbono (grupo 3). Curitiba, 2001.

A saturação sanguínea de oxigênio mensurada através do oxímetro de pulso mostrou diferença estatística entre o grupo controle e o grupo intoxicado por paraquat antes do procedimento anestésico, que voltou a se manifestar em T2, mas não nos outros momentos ( $p<0,05$ ).

A  $SpO_2$  diminuiu significativamente no grupo controle a partir do início da anestesia, mas voltou a parâmetros normais em T4. O mesmo pode ser observado



no grupo 2, mas o valor ainda diferia significativamente do patamar inicial cinco minutos após o final da administração do propofol ( $p<0,05$ ). A figura 5 demonstra essa variação na  $SpO_2$ .



NOTA: letras maiúsculas diferentes indicam diferença significativa entre os momentos no mesmo grupo ( $p<0,05$ )  
letras minúsculas diferentes indicam diferença significativa num mesmo momento entre os grupos ( $p<0,05$ )

FIGURA 5 - Valores de  $SpO_2$  durante anestesia com propofol em coelhos sadios (grupo 1) e intoxicados por paraquat (grupo 2). Curitiba, 2001.

## 5. DISCUSSÃO

A dose e a via utilizada do herbicida paraquat para provocar as insuficiências pulmonar e renal agudas, foram as mesmas utilizadas por REDETZKI *et al.* (1980), que provocaram uma mortalidade em sete dias na média em ratos. Deve-se ressaltar que doses mais elevadas aumentariam de forma aguda as alterações respiratórias, o que poderia causar óbito em alguns animais antes do início do experimento.

A frequência respiratória dos animais intoxicados foi significativamente menor quando comparada à do grupo controle, porém a  $SpO_2$ , avaliada através de oxímetro de pulso mostrou superioridade estatística no grupo onde foi utilizado o paraquat. Resultados semelhantes foram observados em coelhos nebulizados com o paraquat (SEIDENFELD, 1985).

As alterações pulmonares macroscópicas e microscópicas foram compatíveis com aquelas relatadas nas primeiras horas após a intoxicação por VIZEK *et al.* (1975), NAGAO *et al.* (1991) e GIULIVI *et al.*, (1995) em ratos, compreendendo hemorragia e edema pulmonar, além de congestão difusa moderada. A evidenciação da árvore brônquica observada no exame radiográfico foi semelhante às lesões necroscópicas.

Não houve diferença de pH,  $pCO_2$ ,  $pO_2$ ,  $HCO_3^-$  e excesso de bases entre o grupo controle e o grupo intoxicado pelo paraquat, coincidindo esses dados com os achados de SEIDENFELD (1985). Alterações no equilíbrio ácido-base como as

achadas por TOKUNAGA *et al.* (1990), só puderam ser observadas devido a uma dose extremamente elevada do agente tóxico.

A lesão renal foi comprovada pela congestão moderada e, em dois animais, pela necrose difusa acentuada dos túbulos renais, apesar da bioquímica sérica não haver apresentado diferença nos níveis de uréia e de creatinina entre esses pacientes e os do grupo controle. Esse resultado pode ser explicado pelo pouco tempo decorrido para elevação das enzimas séricas, mesmo com um grande comprometimento dos nefrons (BERNSTEIN, 1965). Altos níveis de uréia observados no grupo controle, comparados com a literatura, provavelmente deve-se a um maior esforço muscular aumentando o catabolismo protéico (FINCO, 1989), visto que os coelhos foram colocados em grandes baias coletivas poucos dias antes do experimento.

A partir dos dados obtidos por meio dos exames de bioquímica sérica, radiologia, histopatologia e hemogasometria, as insuficiências respiratória e renal podem se classificadas como agudas e moderadas.

A dose, via de administração e tempo de intoxicação com o CCL<sub>4</sub> foram os mesmos utilizados por FERREIRA (1998), que observou uma necrose centrolobular acentuada e aguda de grau máximo na 48<sup>a</sup> hora após a intoxicação. A anestesia dissociativa utilizada para a introdução da sonda orogástrica e administração do CCL<sub>4</sub>, foi utilizada com o intuito de evitar a indução de enzimas microsossomais hepáticas por outra droga com mecanismo de ação e eliminação semelhantes às do propofol, o que poderia influenciar no resultado do

experimento. Os animais foram colocados na posição vertical, em céfalo-activo, com intuito de evitar o refluxo de CCL<sub>4</sub> durante a administração.

Valores extremamente elevados de AST nos coelhos do terceiro grupo foram compatíveis com os valores de ALT observados em cães 48 horas após a intoxicação pelo CCL<sub>4</sub> (FERREIRA, 1998), sugerindo morte de hepatócitos. A fosfatase alcalina, diferente das transaminases, não é uma enzima específica para necrose hepática, mas o seu pequeno aumento sérico foi semelhante ao descrito por COLES (1986) e bem menor que aqueles observados durante obstruções biliares.

As lesões histopatológicas hepáticas causadas pelo CCL<sub>4</sub>, ou seja, necrose centro-lobular acompanhada de uma sutil transformação gordurosa, comprovaram a insuficiência hepática aguda e foram muito semelhantes às aquelas observadas por AGUILERA-TEJERO *et al.*, (1988) e FERREIRA (1998). Tanto o modelo de intoxicação hepática através do CCL<sub>4</sub> como o modelo de intoxicação pulmonar e renal promovido pelo paraquat foram eficazes para produzir suas alterações orgânicas.

Depois do acesso venoso realizado na veia marginal da orelha, devido à facilidade de canulação, a anestesia foi induzida utilizando-se uma dose de 10 mg/kg de propofol. Esta dose é maior do que aquelas utilizadas na maioria dos experimentos anestésicos em coelhos (KAMIJO *et al.*, 1992) e, inclusive, a relatada como efetiva para planos cirúrgicos em 50% dos coelhos testados (AESCHBACHER e WEBB, 1993a), porém, a necessidade de obtenção de plano cirúrgico em todos os pacientes e a utilização de unidades experimentais muito

jovens a justificam (LARSSON e WAHSTRÖM, 1998). A dose da infusão contínua também foi superior àquela utilizada por AESCHBACHER e WEBB (1993b).

Deve-se ressaltar que a indução anestésica foi realizada por meio de *bolus* simples numa velocidade superior (1 min) aquela tida como ideal (2 min) por LUDBROOK e UPTON (1997), o que antecipa o pico plasmático da droga, podendo aumentar as alterações hemodinâmicas, o que não implica em diferenças farmacocinéticas, seguida por uma infusão em pequenos e constantes *bolus* por um curto período de tempo. A maior depuração observada em coelhos (COCKSHOTT *et al.*, 1992) e a idade dos animais (SAINT-MAURICE *et al.*, 1989; LARSSON e WAHLSTRÖM, 1998) também justificam essa maior velocidade de administração.

O grupo controle apresentou uma manutenção da frequência cardíaca em todos os momentos mensurados após a administração do propofol. Notou-se uma redução significativa na pressão arterial média entre o momento que antecedeu a anestesia e o final da infusão anestésica, porém cinco minutos depois, já não foi mais observada diferença estatística. Esses resultados são os mesmos relatados por KAMIJO *et al.* (1992) trabalhando em coelhos com menores doses de indução (5 mg/kg) e manutenção (0,5 mg/kg/min) do propofol.

A depressão cardiovascular relatada por BLAKE *et al.* (1994), não foi importante em coelhos nesse experimento, mas provavelmente a redução da pressão arterial média ocorreu devido a uma vasodilatação periférica (CLAYES *et al.*, 1988). A depressão na pressão arterial poderia ser menos significativa se tivesse sido utilizada uma menor dose na manutenção anestésica.

A frequência respiratória apresentou redução muito grande e diferença estatisticamente significativa logo após a indução anestésica no grupo controle, mas cinco minutos após a anestesia foram observados valores maiores que o T1, porém muito distantes do momento que antecedeu a administração do propofol. Resultados parecidos foram observados com a  $SpO_2$ , porém os valores de T4 e T0 já foram considerados estatisticamente iguais. Os mesmos resultados foram descritos por LATTE *et al.* (1995), com dose simples de 12,5 mg/kg em coelhos. Não foi observada apnéia em nenhum dos animais desse grupo, mas a depressão respiratória teve maior relevância que a depressão cardiovascular.

A depressão respiratória ocorrida nos grupos onde os animais foram intoxicados, ocorreu de maneira semelhante ao grupo controle, porém não foi observada qualquer alteração hemodinâmica importante nos indivíduos hepatopatas e nos indivíduos pneumopatas e nefropatas durante a anestesia com o propofol.

Quando analisados os parâmetros cardiovasculares entre os grupos, a diminuição na frequência cardíaca no momento T4 entre o grupo 2 e os outros grupos, não concordou com a maior pressão arterial média do grupo intoxicado com paraquat. Essa hipertensão arterial observada em todos os momentos e acentuada significativamente no final da anestesia ocorreu devido às lesões pulmonar e principalmente renal produzidas pelo paraquat, com ativação do sistema renina-angiotensina (VIANNA e CASTIGLIA, 1997). De uma maneira geral, não pode ser observada importante variação hemodinâmica entre os grupos no procedimento anestésico.

A partir dos 10 minutos de anestesia, a depressão na frequência respiratória no grupo 2 foi importante quando comparada ao grupo controle, sugerindo uma devida manutenção na permeabilidade das vias aéreas desses pacientes. Um dos animais desse grupo apresentou uma apnéia transitória ao final da infusão do propofol em T3.

Os pacientes do grupo controle apresentaram uma recuperação anestésica extremamente rápida, isto é: em média, 6,3 minutos após a última dose de propofol, já mostravam sinais do final do plano cirúrgico de anestesia. Esse valor confirma clinicamente o maior índice de depuração do propofol apresentado por coelhos em relação a outros animais relatado por COCKSHOTT *et al.* (1992).

Animais do segundo grupo, apresentando disfunção respiratória e renal, não mostraram diferenças em relação ao grupo controle em qualquer dos momentos de recuperação anestésica, apesar da importância desses órgãos como sítio de metabolização extra-hepática do propofol. LE GUELLEC *et al.* (1995) enfatizaram que rins de coelhos têm aproximadamente 50% da capacidade do fígado em glicuronidar o propofol, porém esse experimento mostrou que coelhos com insuficiência renal não diferem, no tempo de anestesia, dos pacientes saudáveis. Esses resultados são semelhantes aos descritos por KIRVELÄ *et al.* (1992), NATHAN (1994) e ICKX *et al.* (1998) em humanos.

O pulmão tem uma grande capacidade para extração do propofol sanguíneo e concomitante metabolização, e uma dificuldade funcional deste órgão pode promover um grande aumento na concentração plasmática do anestésico e pronunciar sua ação anestésica (MATOT *et al.*, 1993; MATOT *et al.*,

1994; LUDBROOK e UPTON, 1997). A mesma duração da anestesia nos pacientes com insuficiência pulmonar aguda que nos pacientes saudáveis, porém, não foi capaz de comprovar a importância da distribuição e depuração pulmonar do propofol em coelhos.

Apesar da conclusão de LE GUELLEC *et al.* (1995) de que o pulmão do coelho é incapaz de glicuronidar o propofol e de que não são observados metabólitos sulfatados do propofol nesses animais (SIMONS *et al.*, 1991), ainda não foi descartada a possibilidade da hidroxilação do anestésico neste órgão, porém essa via de depuração parece não apresentar muita importância clínica pelos resultados deste trabalho.

Os animais do terceiro grupo, onde foi induzida a hepatopatia, mostraram uma duração anestésica significativamente maior que o grupo controle e o grupo de nefropatas e pneumopatas. Esse resultado é semelhante àquele observado por SERVIN *et al.* (1990) em pacientes humanos, onde o grupo controle apresentou um tempo médio de 18 minutos para a abertura dos olhos depois de infusão contínua com propofol, e os pacientes cirróticos demoraram em média 43 minutos para abrirem os olhos. Em cães foi observado um resultado oposto, com uma semelhante duração anestésica em animais saudáveis e hepatopatas após *bolus* simples (FERREIRA *et al.*, 1997).

COSTELA *et al.* (1996) descartam a hipótese de uma diferença na ligação protéica do propofol em pacientes cirróticos. Diversos autores relatam que a farmacocinética do propofol baseada na concentração venosa ou arterial da droga não é alterada por doença hepática (SERVIN *et al.*, 1988; SERVIN *et al.*,



1990; RAOOF *et al.*, 1995), porém, o aumento no tempo de recuperação anestésica observado em pessoas e coelhos com dificuldade de metabolização hepática influem primordialmente na dose e na velocidade de administração do anestésico.

Está claro que a análise farmacocinética baseada apenas na concentração sanguínea arterial não é precisa para avaliar a concentração do propofol no seu sítio de ação no cérebro (LUDBROOK *et al.*, 1999).

A depuração extra-hepática do propofol é comprovada pela observação de metabólitos do anestésico em pacientes que sofreram transplante hepático nos quais foi administrada a droga no momento de privação do órgão (VEROLI *et al.*, 1992; GRAY *et al.*, 1992). Nestes trabalhos, porém, o propofol foi administrado apenas durante a fase anahepática e a anestesia cirúrgica foi realizada por meio de outros anestésicos. Essa metabolização extra-hepática provavelmente seja de pouca importância clínica e a depuração sanguínea semelhante do propofol entre pacientes que sofrem transplante hepático e pacientes saudáveis (BENASSAI *et al.*, 1990) pode ser consequência de uma distribuição do anestésico para compartimentos profundos (LANGE *et al.*, 1990). SERVIN *et al.* (1990) observaram que o único parâmetro farmacocinético alterado em pacientes com cirrose hepática foi o volume de redistribuição que se encontrava aumentado.

A distribuição pulmonar do propofol e a metabolização extra-hepática desse agente anestésico tem um substancial efeito na sua concentração plasmática. Esse efeito, porém, é mais pronunciado por uma simples dose anestésica e relativamente pequeno em um regime de infusão (LUDBROOK e

UPTON, 1997). Este fato pode explicar o mesmo tempo de duração anestésica em cães saudáveis e hepatopatas, observado por FERREIRA *et al.* (1997).

Com exceções, principalmente da incapacidade de sulfatação do propofol observada em coelhos, muitas semelhanças nas ações do anestésico nesses animais e no homem, associado à similaridade na sua metabolização em diferentes órgãos, reputam esta espécie para a condição de unidade experimental para humanos.

## 6. CONCLUSÃO

Dentro do que foi proposto nos objetivos do trabalho e com base nos resultados obtidos no experimento, pode-se concluir que:

- a anestesia realizada em coelhos com o propofol, na dose inicial de 10 mg/kg e sob manutenção imediata com 1,5 mg/kg/min, atingiu aos planos profundos, com intenso relaxamento muscular e inconsciência adequada;
- as alterações hemodinâmicas não foram importantes, porém a depressão respiratória observada sugere uma manutenção da permeabilidade das vias aéreas;
- coelhos com alterações pulmonares e renais não demonstram uma maior duração anestésica quando comparados a coelhos saudáveis;
- coelhos com insuficiência hepática aguda apresentam período de recuperação anestésica significativamente maior que os animais saudáveis, caracterizando o fígado como fundamental órgão para a metabolização do propofol nesta espécie.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AESCHBACHER, G.; WEBB, A.I. Propofol in rabbits. 1. Determination of an induction dose. *Laboratory Animal Science*. v. 43, n. 4, p. 324-327, 1993a.
2. AESCHBACHER, G.; WEBB, A.I. Propofol in rabbits. 2. Long term anesthesia. *Laboratory Animal Science*. v. 43, n. 4, p. 328-335, 1993b.
3. AGUILERA-TEJERO, E. *et al.* Plasma bile acids, lactate dehydrogenase and sulphobromophthalein retention test in canine carbon tetrachloride intoxication. *Journal of Small Animal Practice*. v. 29, n.11, p. 711-717, 1988.
4. BAIRAKTARI, E.; KATAPODIS, K.; SIAMOPOULOS, K.C.; TSOLAS, O. Paraquat-induced renal injury studied by <sup>1</sup>H nuclear magnetic resonance spectroscopy of urine. *Clinical Chemistry*. v.44, n.6, p. 1256-1261, 1998.
5. BENASSAI, C.; FONTANARI, P.; MESSORI, A.; VALENZA, T.; FABBRI, L.P.; LINDEN, M.; NUCERA, S.; BONCINELLI, S. Farmacocinetica del propofol in corso de trapianto ortotopico sperimentale di fegato. *Minerva Anestesiologica*. v. 56, n. 9, p. 765-768, 1990.

6. BEN REJEB, A.; MAILLET, M.; BESCOT-LIVERSAEC, J.; GUILLAM-MEGNIN, C. Ultrastructure of the kidney in Paraquat-poisoned rats. Comparative study with literature data on man and animal. **Archives of Anatomy and Cytology Pathology**. v. 45, n. 4, p. 199-207, 1997.
7. BERNSTEIN, L.M. **Renal function and renal failure**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1965.
8. BLAKE, D.W.; WAY, D.; TRIGG, L.; McGRATH, B.P. Regional blood flow effects of dopexamine versus enalaprilat during propofol anaesthesia in rabbits with experimental chronic heart failure. **Cardiovascular Research**. v. 28, p. 710-714, 1994.
9. CENTER, S.A. Acute hepatic injury hepatic necrosis and fulminant hepatic failure. In: GUILFORD, W.G. *et al.* **Strombeck's Small Animal Gastroenterology**. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996, p. 654-704.
10. CHEN, K.W.; WU, M.H.; HUANG, J.J.; YU, C.Y. Bilateral spontaneous pneumothoraces, pneumopericardium, pneumomediastinum, and subcutaneous emphysema: a rare presentation of Paraquat intoxication. **Ann Emergency Medicine**. v.23, n. 5, p. 1132-1134, 1994.

11. CLAEYS, M.A.; GEPTS, E.; CAMU, F. Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. **British Journal of Anaesthesia**. v. 60, n. 1, p. 3-9, 1988.
12. COCKSHOTT, I.D. Propofol (‘Diprivan’) pharmacokinetics and metabolism - an overview. **Postgraduation Medical Journal**. v. 61, s. 3, p. 45-50, 1985.
13. COCKSHOTT, I.D.; DOUGLAS, E.J.; PLUMMER, G.F.; SIMONS, P.J. The pharmacokinetics of propofol in laboratory animals. **Xenobiotica**. v. 22, n. 3, p. 369-375, 1992.
14. COLES, E.H. **Veterinary Clinical Pathology**. 4 ed., Philadelphia:W.B. Saunders Company, 1986.
15. CORNELIUS, C.E. Liver Function. In: KANEKO, J.J. **Clinical Biochemistry of domestic animals**. 4 ed., San Diego: Academic Press, 1989, p.364-397.
16. COSTELA, J.L.; JIMENEZ, R.; CALVO, R.; SUAREZ, E.; CARLOS, R. Serum protein binding of propofol in patients with renal failure or hepatic cirrhosis. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**. v.40, n. 6, p. 741-745, 1996.

17. COURT, M.H.; HAY-KRAUS, B.L.; HILL, D.W.; KIND, A.J.; GREENBLATT, D.J.  
Propofol hydroxylation by dog liver microsomes: assay development and dog breed differences. **Drug Metabolism and Disposition**. v. 27, n. 11, p. 1293-1299, 1999.
18. DE GASPERI, A.; MAZZA, E.; NOÈ, L.; CORTI, A.; CRISTALLI, A.; PROSPERI, M.; SABBADINI, D.; SAVI, M.C.; VAI, S. Pharmacokinetic profile of the induction dose of propofol in chronic renal failure patients undergoing renal transplantation. **Minerva Anestesiologica**. v. 62, n. 1/2, p. 25-31, 1996.
19. DELRAT, P.; DUPIN, S.; GAUTIER, P.; ALVINERIE, M. VOIGT, J.J.; TUFENKJI, A.E.; SAIVIN, S.; HOUIN, G. Assessment of hepatic insufficiency model in the rabbit using carbon tetrachloride intoxication. **Journal of Pharmacology Science**. v. 83, n. 11, p. 1637-1642, 1994.
20. DUNGWORTH, D.L. The respiratory system. In: JUBB, K.V.F.; KENNEDY, P.C.; PALMER, N. **Pathology of domestic animals**. V. 2, 4 ed., San Diego: Academic Press, 1993, p. 539-699.
21. DUTTA, S.; EBLING, W.F. Formulation-dependent brain and lung distribution kinetics of propofol in rats. **Anesthesiology**. v. 89, n. 3, p. 678-685, 1998.

22. FERREIRA, F.M.; VILANI, R.G.D´O.C., SUSKO, I.; WERNER, P.R.; PACHALY, J.R.; TEIXEIRA, V.N.; WERNER, J. Indução anestésica com propofol em cães com insuficiência hepática aguda. In: III Encontro de Anestesiologia Veterinária. Anais ... Araçatuba : CBCAV, 1997. p. 52.
23. FERREIRA, F.M. Avaliação estrutural do parênquima hepático através da histologia e tomografia computadorizada em cães intoxicados experimentalmente pelo tetracloreto de carbono. Curitiba, 1998. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Paraná.
24. FINCO, D.R. Kidney Function. In: KANEKO, J.J. Clinical Biochemistry of domestic animals. 4 ed., San Diego: Academic Press, 1989, p.496-542.
25. FOGT, F.; ZILKER, T. Total exclusion from external respiration protects lungs from development of fibrosis after Paraquat intoxication. Human Toxicology. v. 8, n. 6, p. 465-474, 1989.
26. FUKUSHIMA, T.; YAMADA, K.; ISOBE, A.; SHIWAKU, K.; YAMANE, Y. Mechanism of citotoxicity of Paraquat. I. NADH oxidation and Paraquat radical formation via complex I. Experimental Toxicology Pathology. v. 45, n. 5-6, p. 345-349, 1993.



27. FUKUSHIMA, T.; YAMADA, K.; HOJO, N.; ISOBE, A.; SHIWAKU, K.; YAMANE, Y. Mechanism of cytotoxicity of Paraquat. III. The effects of acute Paraquat exposure on the electron transport system in rat mitochondria. **Experimental Toxicology Pathology**. v. 46, n. 6, p. 437-431, 1994.
28. GIULIVI, C.; LAVAGNO, C.C.; LUCESOLI, F.; BERMUDEZ, M.J.; BOVERIS, A. Lung damage in Paraquat poisoning and hyperbaric oxygen exposure: superoxide mediated inhibition of phospholipase A2. **Free Radical Biology Medicine**. v. 18, n. 2, p.203-213, 1995.
29. GOLDBERGER, E. Alterações do equilíbrio hídrico, eletrolítico e ácido-base. 4 ed., Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1973.
30. GRAY, P.A.; PARK, G.R.; COCKSHOTT, I.D.; DOUGLAS, E.J.; SHUKER, B.; SIMONS, P.J. Propofol metabolism in man during the anhepatic and reperfusion phases of liver transplantation. **Xenobiotica**. v. 22, n. 1, p. 105-114, 1992.
31. HARKNESS, J.E.; WAGNER, J.E. **Biología e clínica de coelhos e roedores**, 1 ed., São Paulo: Editora Roca, 1993

32. HASSAN, R.A.; AFZAL, M.; ALI, M.; GUBLER, C.J. Effect of Paraquat administered intraperitoneally on the nonpolar lipids of rabbits. *Ecotoxicology Environment Safety*. v. 17, n. 1, p. 47-58, 1989.
33. HELLERICH, U.; REINBOLD, W.D.; LOGEMANN, E. Structural changes in the lung in the late stage of fatal Paraquat poisoning (abstract). *Beitr Gerichtl Med*. v. 48, p. 81-86, 1990.
34. ICKX, B.; COCKSHOTT, D.; BARVAIS, L.; BYTTBIER, G.; DE PAUW, L.; VANDESTEENE, A.; D'HOLLANDER, A.A. Propofol infusion for induction and maintenance of anaesthesia in patients with end-stage renal disease. *British Journal of Anaesthesia*. v. 81, n. 6, p. 854-860, 1998.
35. IM, J.G.; LEE, K.S.; HAN, M.C.; KIM, S.J.; KIM, I.O. Paraquat poisoning: findings on chest radiography and CT in 42 patients. *American Journal of Roentgenology*. v. 157, n. 4, p. 697-701, 1991.
36. KAGEYAMA, J.; SATOH, K.; KAWASE, Y.; KOJIMA, K.; TAMAI, T.; OHKAWA, M.; TANABE, M.; SHIRAKAWA, Y.; OGURI, K. Pulmonary lesion of Paraquat poisoning on high resolution CT. (Abstract). *Kokyu To Junkan*. v. 38, n. 3, p. 273-276, 1990.

37. KAMIJO, Y.; GOTO, H.; NAKAZAWA, K.; BENSON, K.; ARAKAWA, K. Arterial baroreflex attenuation during and after continuous propofol infusion. *Canadian Journal of Anaesthesia*. v. 39, n. 9, 987-991, 1992.
38. KANAGHINIS, T.; AVGERINOS, A.; SCLIOS, P.; KALANTZIS, N.; HATZIOANNOU, J.; NIKOLOPOULOU, P.; ANAGNOSTOU, D.; KATSAS, A.; DEMOPOULOS, J.; REKOUMIS, G.; STATHAKOS, D. Plasma lipoprotein pattern in relation to liver histology after toxic hepatitis and experimental biliary obstruction in rabbits. *American Journal of Gastroenterology*. v. 77, n. 7, p. 512-522, 1982.
39. KANEKO, J.J. *Clinical Biochemistry of domestic animals*. 4 ed., San Diego: Academic Press, 1989.
40. KAPUSCINSKI, J.; KUROSZCZYK, J.; LINIECKI, J.; BIENKIEWICZ, M.; ZIELINSKI, K.; TUSZYNER, K. Experimental toxic liver damage and hepatic plasma clearance of <sup>99m</sup>Tc-mebrofenin (iminodiacetate derivative). I. Early, acute CCl<sub>4</sub>-induced liver damage in rabbits. *Pol Journal of Occup Medical environment Health*. v. 6, n. 2, p. 169-183, 1993.
41. KATARIA, B.K.; VED, S.A.; NICODEMUS, H.F.; HOY, G.R.; LEA, D.; DUBOIS, M.Y.; MANDEMA, J.W. The pharmacokinetics of propofol in children using

three different data analysis approaches. **Anesthesiology**. v. 80, n. 1, p. 104-122, 1994.

42. KELLY, R.W. The liver and biliary system. In: JUBB, K.V.F.; KENNEDY, P.C.; PALMER, N. **Pathology of Domestic Animals**. San Diego: Academic Press Inc., 1993, p. 319-406.

43. KIRVALÄ, M.; OLKKOLA, K.T.; ROSENBERG, P.H.; YLI-HANKALA, A; SALMELA, K.; LINDGREN, L. pharmacokinetics of propofol and haemodynamic changes during induction of anaesthesia in uraemic patients. **British Journal of Anaesthesia**. v. 68, n. 2, p. 178-182, 1992.

44. LANGE, H.; STEPHAN, H.; RIEKE, H.; KELLERMANN, M.; SONNTAG, H.; BIRCHER, J. Hepatic and extrahepatic disposition of propofol in patients undergoing coronary bypass surgery. **British Journal of Anaesthesia**. v. 69, n. 5, p. 563-570, 1990.

45. LARSSON, J.E.; WAHLSTROM, G. The influence of age and administration rate on the brain sensitivity to propofol in rats. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**. v. 42, n. 8, p. 987-994, 1998.

46. LATTE, D.D.; BERNARD, J.M.; BLANLOEIL, Y.; PELTIER, P.; FRANCOIST, T.; CHATAL, J.F. Induction of anaesthesia by propofol and hepatic blood flow in the rabbit. *Clinical Physiology*. v. 15, n. 5, p. 515-522, 1995.
47. LE GUELLEC, C.; LACARELLE, B.; VILLARD, P.; POINT, H.; CATALIN, J.; DURAND, A. Glucuronidation of propofol in microsomal fractions from various tissues and species including humans: effect of different drugs. *Anesthesia and Analgesia*. v. 81, p. 855-861, 1995.
48. LIU, Y.; FAY, T.; DEITRICH, R.A. Behavioral effects and pharmacokinetics of propofol in rats selected for differential ethanol sensitivity. *Alcoholism: clinical and experimental research*. v. 19, n. 4, p. 874-878, 1995.
49. LUDBROOK, G.L.; UPTON, R.N. A physiological model of induction of anaesthesia with propofol in sheep. 2. Model analysis and implications for dose requirements. *British Journal of Anaesthesia*. v. 79, n. 4, p. 505-513, 1997.
50. LUDBROOK, G.L.; UPTON, R.N.; GRANT, C.; MARTINEZ, A. Prolonged dysequilibrium between blood and brain concentrations of propofol during infusions in sheep. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. v. 43, n. 2, p. 206-211, 1999.

- 51.MAGLIA, J.B.; TARIN, J.E.B. Paraquat poisoning. A study of 29 cases and evaluation of the effectiveness of the "Caribbean scheme". *Med. Clin. (Barcelona)*. v. 115, n. 14, p. 546-548., 2000.
- 52.MATOT, I.; NEELY, C.F.; KATZ, R.Y.; MARSHALL, B.E. Fentanyl and propofol uptake by the lung: effect of time between injections. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. v. 38, n. 7, p. 711-715, 1994.
- 53.MATOT, I.; NEELY, C.F.; KATZ, R.Y.; NEUFELD, G.R. Pulmonary uptake of propofol in cats. Effect of fentanyl and halothane. *Anesthesiology*. v. 78, n. 6, p. 1157-1165, 1993.
- 54.MOUREN, S.; BARON, J.F.; ALBO, C.; SZEKELY, B.; ARTHAUD, M.; VIARS, P. Effects of propofol and thiopental on coronary blood flow and myocardial performance in an isolated rabbit heart. *Anesthesiology*. v. 80, p. 634-641, 1994.
- 55.MUIR, W.W.; DEMORAIS, H.S.A. Acid-base balance: traditional and modified approaches. In: THURMON, J.C.; TRANQUILLI, W.J.; BENSON, G.J. *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia*. 3 ed., Baltimore: Williams & Wilkins, 1996, p. 558-571.

56. MURUGAIAH, K.D.; HENNINGS, H.C. Effects of intravenous general anesthetics on (3H) GABA release from rat cortical synaptosomes. *Anesthesiology*. v. 89. n. 4, p. 919-928, 1998.
57. NAGAO, M.; TAKATORI, T.; WU, B.; TERAZAWA, K.; GOTOU, H.; AKABANE, H.; INOUE, K.; SHIMIZU, M. Immunohistochemical localization of Paraquat in lung and brain. *Medical Science Law*. V. 31, n. 1, pag. 61-64, 1991.
58. NATHAN, N. Utilisation du Diprivan chez l'insuffisant renal. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. v. 13, n. 4, p. 480-484, 1994.
59. NOLAN, A.M.; REID, J.; WELSH, E. The pharmacokinetics of propofol in goats. *Acta Veterinaria Scandinavica*. v. 87, p. 168-170, 1991.
60. NOONAN, N.E. Variations of plasma enzymes in the pony and the dog after carbon tetrachloride administration. *American Journal of Veterinary Research*. v. 42, n. 4, p. 674-678, 1981.
61. PATRICK, M.R.; BLAIR, I.J.; FENECK, R.O.; SEBEL, P.S. A comparison of the haemodynamic effects of propofol ('Diprivan') and thiopentone in

- patients with coronary artery disease. **Postgraduate Medical Journal**. v.61, s. 3, p. 23-27, 1985.
62. RAOOF, A.A.; van OBBERGH, L.J.; de VILLE de GOYET, J.; VERBEECK, R.K. Propofol pharmacokinetics in children with biliary atresia. **British Journal of Anaesthesia**. v. 74, n. 1, p. 96-99, 1995.
63. RAOOF, A.A.; van OBBERGH, L.J.; de VILLE de GOYET, J.; VERBEECK, R.K. Extrahepatic glucuronidation of propofol in man: possible contribution of gut wall and kidney. **European Journal of Clinical Pharmacology**. v. 50, n. 1-2, p. 91-96, 1996.
64. REDETZKI, H.M.; WOOD, C.D.; GRAFTON, W.D. Vitamin E and Paraquat poisoning. **Veterinary Hum. Toxicology**. v. 22, n. 6, p. 395-397, 1980
65. ROSSI, M.A.; CHAN, C.K.; CHRISTENSEN, J.D.; DeGUZMAN, E.J. DURIEUX, M.E. Interactions between propofol and lipid mediator receptors: inhibition of lysophosphatidate signaling. **Anesthesia and Analgesia**. v. 83, n. 5, p. 1090-1096, 1996.
66. ROSSOUW, D.J.; CHASE, C.C.; ENGELBRECHT, F.M. Experimental Paraquat poisoning-histological, electron microscopic and autoradiographic changes



- in the lung. *South African Medical Journal*. v. 66, n. 13, p. 485-489, 1984.
67. SAINT-MAURICE, C.; COCKSHOTT, J.D.; DOUGLAS, E.J.; RICHARD, M.O.; HARMEY, J.L. Pharmacokinetics of propofol in young children after a single dose. *British Journal Anaesthesia*. v. 63, n. 6, p. 667-670, 1989.
68. SEBEL, P.S.; LOWDON, J.D. Propofol: a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology*. v. 71, n. 2, p. 260-277, 1989.
69. SEIDENFELD, J.J.; WYCOFF, D.; ZAVALA, D.C.; RICHESON, H.B. Paraquat lung injury in rabbits. *Br Journal Ind Medical*. v. 35, n. 3, p. 245-257, 1978.
70. SEIDENFELD, J.J. Steroid pretratament does not prevent Paraquat pneumonit rabbits. *American Journal of Medical Science*. v. 289, n. 2, p. 51-54, 1985.
71. SERVIN, F.; COCKSHOTT, I.D.; FARINOTTI, R.; HABERER, J.P.; WINCKLER, C.; DESMONTS, J.M. Pharmacokinetics of propofol infusions in patients with cirrhosis. *British Journal of Anaesthesia*. v. 65, n. 2, p. 177-183, 1990.

72. SERVIN, F.; DESMONTS, J.M.; HABERER, J.P.; COCKSHOTT, I.D.; PLUMMER, G.F.; FARINOTTI, R. Pharmacokinetics and protein binding of propofol in patients with cirrhosis. **Anesthesiology**. v. 69, n. 6, p. 887-891, 1988.
73. SHAFER, A.; DOZE, V.A.; SHAFER, B.S.; WHITE, P.F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. **Anesthesiology**. v. 69, n. 3, p. 348-356, 1988.
74. SILVA, M.F.; SALDIVA, P.H. Paraquat poisoning: an experimental model of dose-dependent acute lung injury due to surfactant dysfunction. **Brazilian Journal of Medicine and Biology Research**. v. 31, n. 3, p. 445-450, 1998.
75. SIMONS, P.J.; COCKSHOTT, I.D.; DOUGLAS, E.J.; GORDON, E.A.; KNOTT, S.; RUANE, R.J. Species differences in blood profiles and excretion of <sup>14</sup>C-propofol after intravenous dosing to rat, dog and rabbit. **Xenobiotica**. v.21, n. 10, p. 1243-1256, 1991.
76. SMITH, H.W. The kidney structure and function in health and disease. LONDON: OXFORD UNIV. PRESS, 1951.
77. SMITH, L.L. Mechanism of Paraquat toxicity in lung and its relevance to treatment. **Human Toxicology**. v. 6, n. 1, p. 31-36, 1987.

78. TANELIAN, D.L.; KOSEK, P.; MODY, I.; MACIVER, M.B. The role of the GABAA receptor/chloride channel complex in anesthesia. **Anesthesiology**. v. 78, n. 4, p. 757-776, 1993.
79. TOKUNAGA, I.; TAKEICHI, S.; KUJIME, T.; MAEIWA, M. Electroencephalographical analysis of acute Paraquat poisoning. **Nippon Hoigaku Zasshi**. v. 44, n. 1, pag. 1-5, 1990.
80. TORRE, C.; VARETTO, L.; PAVANELLI, P.L.; BELLIARDO, F. Lung morphology in experimental acute Paraquat poisoning. **American Journal of Forensic Medicine Pathology**. v. 5, n. 2, p. 125-129, 1984.
81. TSUBOKAWA, T.; YAMAMOTO, K.; NISHIMURA, K.; YAGI, T.; KOBAYASHI, T. Effects of inhaled oxygen concentration on fat metabolism during propofol infusion in rabbits. **British Journal of Anaesthesia**. v. 81, p. 761-765, 1998.
82. UEZONO, S.; CLARKE, W.R. The effect of propofol on normal and increased pulmonary vascular resistance in isolated perfused rabbit lung. **Anesthesia and Analgesia**. v. 80, p. 577-582, 1995.

- 83.UGAZIO, G.; BOSIA, S.; CORNAGLIA, E. Experimental model of cirrhosis in rabbits exposed to carbon tetrachloride by inhalation. **Research Commun Mol Pathology Pharmacology**. v. 88, n. 1, p. 63-77, 1995.
- 84.UPTON, R.N.; LUDBROOK, G.L. A physiological model of induction of anaesthesia with propofol in sheep. 1 Structure and estimation of variables. **British Journal of Anaesthesia**. v. 79, n. 4, p. 497-504, 1997
- 85.VAN VLEET, J.F. *et al.* Evaluation of liver function tests and liver biopsy in experimental carbon tetrachloride intoxication and extrahepatic bile duct obstruction in the dog. **American Journal of Veterinary Research**. Schaumburg, p. 2119-2131, nov. 1968.
- 86.VEROLI, P.; O'KELLY, B.; BERTRAND, F.; TROUVIN, J.H.; FARINOTTI, R.; ECOFFEY, C. Extrahepatic metabolism of propofol in man during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. **British Journal of Anaewsthesia**. v. 68, n.2, p. 183-186, 1992.
- 87.VIANNA, P.T.G.; CASTIGLIA, Y.M.M. Fisiologia e fisiopatologia renal. In: MANICA, J.T. **Anestesiologia: princípios e técnicas**. 2ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997, p.640-652.

88. VIZEK, M.; HOLUSA, R.; PALECEK, F. Lung function in acute Paraquat intoxication. *Physiological bohemoslov.* v. 24, n. 6, p. 559-563, 1975.
89. WITH, A.; HANDLER, P.; SMITH, E.L. *Principles of biochemistry.* New York: McGraw-Hill, 1973
90. WU, M; SU, M; SUN, S.S. Age-related propofol effects on electrophysiological properties of isolated hearts. *Anesthesia and analgesia.* v. 84, p. 964-971, 1997.
91. YAMADA, K.; FUKUSHIMA, T. Mechanism of cytotoxicity of Paraquat. II. Organ epecificity of Paraquat-stimulated lipid peroxidation in the inner membrane of mitochondria. *Experimental Toxicology Pathology.* v. 45, n. 5-6, p. 375-380, 1993.
92. YAMAMOTO, K.; TSUBOKAWA, T.; YAGI, T.; ISHIZUKA, S.; OHMURA, S.; KOBAYASHI, T. The influence of hipoxia and hyperoxia on the kinetics of propofol emulsion. *Canadian Journal of Anaesthesia.* v. 46, n. 12, p. 1150-1155, 1999.
93. YAMASHITA, M.; YAMASHITA, M.; ANDO, Y. A long-term follow-up of lung function in survivors of Paraquat poisoning. *Human Experimental Toxicology.* v. 19, n. 2, p. 99-103, 2000.

94. ZORAN, D.L.; RIEDESEL, D.H.; DYER, D.C. Pharmacokinetics of propofol in mixed-breed dogs and greyhounds. **American Journal of Veterinary Research.** v.54, n. 5, p. 755-760, 1993.